

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) amitriptylinu, amitriptylinu/amitriptylinoxidu, amitriptylinoxidu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na hyponatremii byly v retrospektivní studii, kterou provedl Paksu et al. (2014) u 250 pacientů (66 % v pediatrické skupině), nejčastějším patologickým klinickým nálezem a laboratorní abnormalitou změny vědomí a hyponatremie. Autoři dospěli k závěru, že otrava amitriptylinem může souviset s život ohrožujícími komplikacemi, zvláště u pediatrické věkové skupiny a u pacientů s hyponatremií, s vyšší incidencí v této skupině. Na základě tohoto přehledu, zhodnocení role amitriptylinu v nahlášených případech a zvážení textů navržených některými držiteli, považuje výbor PRAC za nezbytnou aktualizaci bodu 4.9 souhrnu údajů o přípravku. Informace o hyponatremii se přidá u srdečních symptomů a k stávající informaci týkající se předávkování u dětí.

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem amitriptylinu a jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku. Halucinace jsou však uvedeny pouze v souvislosti s pacienty se schizofrenií. Na základě předložených dat se zdá, že neexistuje jednotný vzorec hlášených halucinací, který by souvisel pouze s pacienty se schizofrenií. Navíc jsou hlášeny různé typy halucinací, zrakové, sluchové a smíšeného typu. Informace o přípravku má být proto aktualizována tak, aby uváděla halucinace obecně bez návaznosti na pacienty se schizofrenií.

Zjištění ze studie v článku Stefana Untereckera et al. naznačují klinicky významnou interakci mezi amitriptylinem/nortriptylinem a kyselinou valproovou vedoucí ke zvýšení sérové hladiny amitriptylinu/nortriptylinu. Kromě toho je tato interakce již zmíněna v publikaci o lékových interakcích od Sockleyho a v informacích o přípravku některých léčivých přípravků s obsahem kyseliny valproové. Na základě výše uvedeného mají být aktualizovány informace o přípravku pro léčivé přípravky s obsahem amitriptylinu tak, aby uváděly interakci mezi amitriptylinem a kyselinou valproovou.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se amitriptylinu, amitriptylinu/amitriptylinoxidu, amitriptylinoxidu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících amitriptylin, amitriptylin/amitriptylinoxid, amitriptylinoxid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem amitriptylinu, amitriptylinu/amitriptylinoxidu, amitriptylinoxidu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvážili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.5

Natrium-valproát a valpromid mohou zvyšovat plazmatické koncentrace amitriptylinu. Je proto doporučeno klinické monitorování.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek v třídě orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“ s frekvencí vzácné má být změněna následně:

halucinace (~~u pacientů se schizofrenií~~)

- Bod 4.9

Srdeční symptomy:

... Metabolická acidóza, hypokalemie, **hyponatremie**

A v části o předávkování u dětí:

Děti jsou náchylné zejména ke kardiotoxicitě, a křečím a **hyponatremií**.

Příbalová informace

- Bod 2

Další léčivé přípravky a amitriptylin

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit působení jiných léčivých přípravků, což může někdy vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte nebo v nedávné době užíval(a) některé další přípravky, například:

kyselinu valproovou

- Bod 4

Vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 1 000

- delirium (porucha vědomí zejména u starších pacientů), halucinace (~~zejména u pacientů se schizofrenií~~), ...

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v září 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. listopadu 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. ledna 2019