

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para la amitriptilina/perfenazina, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre la interacción con la duloxetina, la intoxicación pediátrica y el síndrome de Brugada, el PRAC considera (como en el caso del monocomponente amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido y amitriptilinoxido) que existe una relación causal entre la amitriptilina/perfenazina y que estos riesgos son, como mínimo, una posibilidad razonable. El PRAC concluyó que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen amitriptilina/perfenazina debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la amitriptilina/perfenazina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) amitriptilina/perfenazina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen amitriptilina/perfenazina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Interacción con la duloxetina

- **Adelco**

Resumen de las características del producto

Sección 4.5

Duloxetina: Posible aumento de la actividad serotoninérgica cuando la amitriptilina se administra conjuntamente con duloxetina.

Prospecto

Sección 2

La administración conjunta de amitriptilina con duloxetina puede aumentar la actividad serotoninérgica

- **Mutabon**

Resumen de las características del producto

Sección 4.5

.....

Fármacos metabolizados por el citocromo P450 2D6

.....

Además, algunos fármacos inhiben la actividad de esta isoenzima, lo que coloca a los metabolizadores intermedios en el mismo plano que los metabolizadores más lentos. Las personas que muestran estabilidad con una dosis determinada de ATC pueden presentar una toxicidad notable si reciben tratamiento concomitante con uno de estos fármacos inhibidores. Los fármacos que bloquean el citocromo P450 2D6 comprenden varios que no son metabolizados por la enzima (quinidina, cimetidina) y otros muchos que son sustratos de P450 2D6 (muchos otros antidepresivos, fenotiazinas y los antiarrítmicos de tipo 1C propafenona y flecainida). Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, la sertralina y la paroxetina, inhiben la P450 2D6, **y los inhibidores moderados de la recaptación (IRSN) como duloxetina**, aunque la magnitud de la inhibición producida puede variar. El grado en que las interacciones entre los ATC, los ISRS **y duloxetina (IRSN)** pueden crear problemas clínicos depende del nivel de inhibición y de la farmacocinética del ISRS específico y de **duloxetina**. No obstante, se debe tener cuidado cuando se administre una combinación de ATC y cualquier ISRS **o duloxetina (IRSN)**, incluso cuando se cambie de una clase de fármacos a otra. Es especialmente importante garantizar un intervalo adecuado antes de iniciar el tratamiento con ATC en un paciente que ha suspendido previamente la administración de fluoxetina: esto se debe a la larga semivida del metabolito activo original (puede ser necesario un período de al menos 5 semanas).

Prospecto

- **Sección 2**

Otros medicamentos y amitriptilina/perfenazina

Algunos medicamentos pueden afectar a la acción de otros, lo que en ocasiones puede causar efectos adversos graves. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, tales como:

- antidepresivos (p. ej., ISRS [fluoxetina, propafenona y flecainida], **IRSN (duloxetina)**).

Intoxicación pediátrica

➤ Adelco

Resumen de las características del producto

Sección 4.9

Síntomas:

La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente susceptibles de entrar en **coma** y de presentar cardiotoxicidad, **depresión respiratoria**, convulsiones, hiponatremia, **letargo, taquicardia sinusal, somnolencia, náuseas, vómitos e hiperglucemia.**

Prospecto

Sección 3

Tratamiento de la sobredosis

...

La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente susceptibles de entrar en coma y de presentar síntomas cardíacos, dificultad para respirar, convulsiones, un nivel bajo de sodio en la sangre, letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y un nivel alto de azúcar en la sangre.

➤ Mutabon

Resumen de las características del producto

Sección 4.9

Población pediátrica: Se adoptan principios similares en el tratamiento de la sobredosis en niños y adultos. Se recomienda encarecidamente al médico que se ponga en contacto con el centro de toxicología local en relación con el tratamiento específico en niños. Aunque Mutabon Mite no está indicado en niños, puede producirse una ingestión accidental.

La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente susceptibles de entrar en coma y de presentar síntomas cardíacos, dificultad para respirar, convulsiones, un nivel bajo de sodio en la sangre, letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y un nivel alto de azúcar en la sangre.

Prospecto

Sección 3

La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente susceptibles a entrar en coma y a presentar síntomas cardíacos, dificultad para respirar, convulsiones, un nivel bajo de sodio en la sangre, letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y un nivel alto de azúcar en la sangre.

Síndrome de Brugada

- **Adelco**

Resumen de las características del producto

Sección 4.9

Síntomas:

...

Estos acontecimientos incluyen síntomas extrapiramidales, supresión progresiva del sistema nervioso central, de somnolencia a letargo o coma con pérdida de reflejos, disnea, confusión, trastornos de concentración, alucinaciones visuales transitorias, agitación, reflejos hiperactivos, malestar, somnolencia, rigidez muscular, vómitos, hipotermia, hiperpirexia, síntomas cardiovasculares como: arritmias (prolongación del complejo QRS, taquiarritmias ventriculares), anomalías del electrocardiograma, hipotensión grave, insuficiencia cardíaca, acidosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia, convulsiones/espasmos, parálisis oculomotora. **En el seguimiento en la comercialización y en la bibliografía se han notificado casos de síndrome de Brugada desenmascarado y patrones ECG de Brugada (BEP) con la sobredosis de amitriptilina.**

- **Mutabon**

Resumen de las características del producto

Sección 4.9

Síntomas:

...

Las manifestaciones clínicas de la sobredosis de antidepresivos tricíclicos son: arritmias cardíacas, hipotensión grave, convulsiones y depresión del SNC, incluido el coma. Las alteraciones del ECG, especialmente en relación con el eje o la profundidad del QRS, son indicadores clínicamente significativos de la toxicidad de los antidepresivos tricíclicos. **En el seguimiento en la comercialización y en la bibliografía se han notificado casos de síndrome de Brugada desenmascarado y patrones ECG de Brugada (BEP) con la sobredosis de amitriptilina.** Otros signos de sobredosis pueden ser: confusión, déficit de concentración, alucinaciones visuales transitorias, dilatación de las pupilas, agitación, reflejos hiperactivos, estupor, somnolencia, rigidez muscular, vómitos, hipotermia, hiperpirexia o cualquiera de los síntomas enumerados como acontecimientos adversos.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de septiembre de 2021
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	5 de noviembre de 2021
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	4 de enero de 2022