

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'amitriptyline, l'amitriptyline/amitriptylinoxi, l'amitriptylinoxi, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Au vu des données disponibles concernant l'interaction avec la duloxétine, les intoxications pédiatriques et le syndrome de Brugada, le PRAC considère que la relation causale entre l'amitriptyline, l'amitriptyline/amitriptylinoxi, l'amitriptylinoxi et ces risques est au moins raisonnablement possible. Le PRAC en conclut que les informations sur les produits contenant de l'amitriptyline, de l'amitriptyline/amitriptylinoxyde, de l'amitriptylinoxyde doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'amitriptyline, l'amitriptyline/amitriptylinoxi, l'amitriptylinoxi, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'amitriptyline, de l'amitriptyline/amitriptylinoxi, de l'amitriptylinoxi demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'amitriptyline, de l'amitriptyline/amitriptylinoxi, de l'amitriptylinoxi sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au
niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Interaction avec la duloxétine

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.5

...

Inhibiteurs du CYP2D6 : l'isoenzyme CYP2D6 peut être inhibée par différents médicaments, par ex. les neuroleptiques, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, les bêtabloquants et les antiarythmiques. Le bupropion, la fluoxétine, la paroxétine et la quinidine sont des exemples d'inhibiteurs puissants du CYP2D6. Ces médicaments peuvent ralentir de façon importante le métabolisme des ATC (Anti Dépresseurs Tricycliques) et entraîner une augmentation significative de leurs concentrations plasmatiques. Envisager de contrôler les concentrations plasmatiques des ATC, dès lors qu'un ATC doit être administré conjointement à un autre médicament connu comme étant un inhibiteur **puissant** du CYP2D6. Des ajustements posologiques de l'amitriptyline peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.2).

La prudence est recommandée en cas d'administration concomitante de l'amitriptyline et de la duloxétine, un inhibiteur modéré du CYP2D6.

Notice

- **Rubrique 2**

Autres médicaments et amitriptyline

Certains médicaments peuvent altérer l'action d'autres médicaments et cela peut parfois entraîner des effets indésirables graves.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, tel que :

- antidépresseurs (par ex. ISRS [fluoxétine, paroxétine, fluvoxamine], **duloxétine** et bupropion)

Intoxication pédiatrique

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.9

Un surdosage d'amitriptyline peut avoir de graves conséquences chez l'enfant. Les enfants sont particulièrement sensibles **au coma**, à une cardiotoxicité, **à une dépression respiratoire**, à des crises convulsives, à une hyponatrémie, **à la léthargie, à une tachycardie sinusale, à la somnolence, à des nausées, à des vomissements et à une hyperglycémie.**

Notice

Rubrique 3

Si vous avez pris plus de X que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou les urgences de l'hôpital le plus proche, et ce, même en l'absence de signes de désagréments ou d'intoxication. Prenez avec vous la boîte de ce médicament si vous allez chez un médecin ou à l'hôpital.

Les symptômes de surdosage sont notamment :

- pupilles dilatées
- battements du cœur rapides ou irréguliers
- difficultés à uriner
- sécheresse de la bouche et la langue
- occlusion intestinale
- crises convulsives
- fièvre
- agitation
- confusion
- hallucinations
- mouvements incontrôlés
- chute de la tension, pouls faible, pâleur
- difficultés à respirer
- coloration bleue de la peau
- ralentissement du rythme cardiaque
- somnolence
- perte de conscience
- coma
- divers symptômes cardiaques, tels que : bloc cardiaque, insuffisance cardiaque, hypotension, choc cardiogénique, acidose métabolique, hypokaliémie.

Un surdosage d'amitriptyline peut avoir de graves conséquences chez l'enfant. Les enfants sont particulièrement sensibles au coma, aux symptômes cardiaques, aux difficultés respiratoires, aux crises convulsives, à un taux faible de sodium dans le sang, à la léthargie, à la somnolence, aux nausées, aux vomissements et à un taux élevé de sucre dans le sang.

Syndrome de Brugada

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.9

Symptômes

....

Symptômes cardiaques : Arythmies (tachyarythmies ventriculaires, torsades de pointe, fibrillation ventriculaire). De façon caractéristique, l'ECG montre un allongement de l'intervalle PR, un élargissement du complexe QRS, un allongement de l'intervalle QT, un aplatissement ou une inversion de l'onde T, une dépression du segment ST et différents degrés de bloc cardiaque, évoluant vers l'arrêt cardiaque. L'élargissement du complexe QRS est généralement bien corrélé à la sévérité de la toxicité suite à des surdosages aigus. Insuffisance cardiaque, hypotension, choc cardiogénique. Acidose métabolique, hypokaliémie. **Dans le cadre de la surveillance post-commercialisation et dans la littérature, des cas de révélation de syndrome de Brugada non connu antérieurement et de tracés ECG évocateurs d'un syndrome de Brugada ont été rapportés lors de surdosages en amitriptyline .**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2021
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	05/11/2021
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	04/01/2022