

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de
l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

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

Au vu des données disponibles sur l'interaction avec la duloxétine, les intoxications pédiatriques et le syndrome de Brugada, le PRAC considère (comme dans le cas du mono-composant amitriptyline, de l'amitriptyline/amitriptylinoxide, de l'amitriptylinoxide) que l'existence d'un lien de causalité entre ces risques et l'administration d'amitriptyline/perphénazine est a minima raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant de l'amitriptyline/perphénazine 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/perphénazine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'amitriptyline/perphénazine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations 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/perphénazine 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

➤ Adelco

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.5

Duloxétine : Augmentation potentielle de l'activité sérotoninergique lorsque l'amitriptyline est co-administrée avec la duloxétine.

Notice

Rubrique 2

L'administration concomitante d'amitriptyline et de duloxétine peut potentiellement accroître l'activité sérotoninergique.

➤ Mutabon

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.5

.....

Médicaments métabolisés par le cytochrome P450 2D6

.....

De plus, certains médicaments inhibent l'activité de cette isoenzyme, plaçant ainsi les métaboliseurs intermédiaires sur le même plan que les métaboliseurs plus lents. Les individus présentant une stabilité à une dose donnée d'ATC (antidépresseur tricyclique) peuvent développer une toxicité marquée s'ils sont soumis à un traitement concomitant par l'un de ces médicaments inhibiteurs. Parmi les médicaments qui bloquent le cytochrome P450 2D6, plusieurs ne sont pas métabolisés par l'isoenzyme (quinidine, cimétidine) et de nombreux autres sont des substrats du cytochrome P450 2D6 (nombreux autres antidépresseurs, phénothiazines, ainsi que propafénone et flécaïnide qui sont des antiarythmiques de type 1C). Tous les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) tels que la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine inhibent le P450 2D6 **et modèrent l'action des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) tels que la duloxétine**, bien que l'ampleur de l'inhibition produite puisse varier. La mesure dans laquelle les interactions entre les ATC, les ISRS **et la duloxétine (IRSN)** peuvent engendrer des troubles cliniques dépend du niveau d'inhibition ainsi que de la pharmacocinétique des ISRS spécifiques et de la **duloxétine** en cause. Néanmoins, des précautions doivent être prises lors de l'administration concomitante d'un ATC et d'un ISRS **ou de duloxétine (IRSN)**, même lors du passage d'une classe de médicaments à une autre. Il est particulièrement important de respecter un intervalle approprié avant de commencer le traitement par ATC chez un patient ayant précédemment suspendu l'administration de fluoxétine, en raison de la longue demi-vie du métabolite actif parent (une période d'au moins 5 semaines peut être requise).

Notice

- **Rubrique 2**

Autres médicaments et amitriptyline/perphénazine

Certains médicaments peuvent affecter l'action d'autres médicaments, ce qui peut parfois entraîner des effets indésirables graves. Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, tel que :

- antidépresseurs (par exemple : ISRS [fluoxétine], **IRSN [duloxétine]**), propafénone and flécaïnide.

Intoxication pédiatrique

- **Adelco**

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.9

Symptômes :

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

Notice

Rubrique 3

Traitement en cas de surdosage

...

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

- **Mutabon**

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.9

Population pédiatrique : Des principes similaires sont adoptés pour la prise en charge des surdosages chez les enfants et les adultes. Il est vivement conseillé au médecin de contacter le centre antipoison local pour le traitement spécifique des enfants. Bien que l'utilisation de Mutabon Mite ne soit pas indiquée chez les enfants, une ingestion accidentelle peut survenir.

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

Notice

Rubrique 3

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

Syndrome de Brugada

➤ Adelco

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.9

Symptômes :

...

Ces événements comprennent : symptômes extrapyramidaux, suppression progressive du système nerveux central allant de la somnolence à la léthargie ou au coma avec perte des réflexes, dyspnée, confusion, troubles de la concentration, hallucinations visuelles transitoires, agitation, réflexes hyperactifs, gêne, somnolence, raideur musculaire, vomissements, hypothermie, hyperpyrexie, symptômes cardiovasculaires tels qu'arythmies (allongement du complexe QRS, tachyarythmies ventriculaires), anomalies de l'électrocardiogramme, hypotension sévère, insuffisance cardiaque, acidose métabolique, hypokaliémie, hyponatrémie, convulsions/spasmes, parésie oculomotrice. **Les données issues de la littérature et de la surveillance après mise sur le marché rapportent des cas de révélation d'un syndrome de Brugada et de tracés à l'ECG caractéristiques du syndrome de Brugada suite à un surdosage d'amitriptyline.**

➤ Mutabon

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.9

Symptômes :

...

Les manifestations cliniques d'un surdosage d'antidépresseurs tricycliques comprennent : dysrythmies cardiaques, hypotension sévère, convulsions et dépression du SNC, y compris coma. Les altérations de l'ECG, en particulier celles liées à l'axe ou à la profondeur du QRS, constituent des indicateurs cliniquement significatifs de la toxicité des antidépresseurs tricycliques. **Les données issues de la littérature et de la surveillance après mise sur le marché rapportent des cas de révélation d'un syndrome de Brugada et de tracés à l'ECG caractéristiques du syndrome de Brugada suite à un surdosage d'amitriptyline.** D'autres signes de surdosage peuvent comprendre : confusion, troubles de la concentration, hallucinations visuelles transitoires, dilatation des pupilles, agitation, réflexes hyperactifs, hébétude, somnolence, rigidité musculaire, vomissements, hypothermie, hyperpyrexie ou l'un des symptômes listés comme événements indésirables.

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 :	5 novembre 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) :	4 janvier 2022