

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle
autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per amitriptilina, amitriptilina / amitriptilina N ossido, amitriptilina N ossido, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Con riferimento all'iponatremia, in un recente studio retrospettivo condotto da Paksu et al. (2014) su 250 pazienti (il 66% dei quali nella fascia di età pediatrica), i dati clinico-patologici e le anomalie di laboratorio riscontrati con maggiore frequenza sono stati alterazione dello stato di coscienza e iponatremia. Gli autori hanno concluso che l'intossicazione da amitriptilina può essere associata a complicanze potenzialmente fatali, e l'incidenza è risultata più elevata in particolare nella popolazione pediatrica e nei pazienti con iponatremia. Sulla base di questa revisione, del ruolo dell'amitriptilina nei casi riferiti, della valutazione e della proposta di testo presentata da alcuni titolari di autorizzazioni all'immissione in commercio, il Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) ritiene che sia necessario aggiornare il paragrafo 4.9 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto, inserendo l'iponatremia fra i sintomi cardiaci e nella sezione riportante le informazioni sul sovradosaggio nei bambini.

Le allucinazioni sono una reazione avversa nota all'uso di amitriptilina, e sono elencate nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Tuttavia, le allucinazioni sono riportate unicamente con riferimento ai "pazienti con schizofrenia". Sulla base dei dati forniti nella procedura attuale, sembra non esistere uno schema ricorrente per il quale le allucinazioni siano riferite unicamente in relazione a pazienti con schizofrenia. Si segnalano, inoltre, tutte le tipologie di allucinazioni: visive, acustiche e miste. Pertanto, le informazioni sul medicinale devono essere aggiornate in modo da includere le allucinazioni, ma non riferite unicamente ai pazienti con schizofrenia.

I risultati dello studio nell'articolo di Stefan Unterecker et al. suggeriscono un'interazione molto rilevante dal punto di vista clinico tra amitriptilina/nortriptilina e acido valproico, che determina un aumento dei livelli sierici di amitriptilina/nortriptilina. Tale interazione, inoltre, è già riportata nello Stockley's Drug Interactions e nelle informazioni sul medicinale di alcuni farmaci contenenti acido valproico (ad es. Depakin). Sulla base delle considerazioni di cui sopra, le informazioni sul medicinale dei farmaci contenenti amitriptilina devono essere aggiornate con i dati relativi all'interazione fra amitriptilina e acido valproico.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su amitriptilina, amitriptilina / amitriptilina N ossido, amitriptilina N ossido, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti amitriptilina, amitriptilina / amitriptilina N ossido, amitriptilina N ossido sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti amitriptilina, amitriptilina / amitriptilina N ossido, amitriptilina N ossido fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che

gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a
livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.5

Poiché sodio valproato e valpromide possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina, si raccomanda un monitoraggio clinico.

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa nell'ambito della classificazione per sistemi e organi "Disturbi psichiatrici" con frequenza "rara" deve essere rivista come segue:

allucinazione (~~nei pazienti schizofrenici~~)

- Paragrafo 4.9

Sintomi cardiaci:

... Acidosi metabolica, ipokaliemia, **iponatremia**

E nella parte relativa al sovradosaggio nei bambini:

I bambini sono particolarmente sensibili alla cardiotossicità, ~~e alle convulsioni~~ **e all'iponatremia.**

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Altri medicinali e amitriptilina

Alcuni medicinali possono alterare l'effetto di altri medicinali e questo può a volte causare effetti indesiderati gravi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, come:

acido valproico

- Paragrafo 4

Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- delirio (in particolare nei pazienti anziani), allucinazioni (~~in particolare nei pazienti con schizofrenia~~),
....

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di settembre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/11/2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/01/2019