

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:

Alla luce dei dati disponibili sulle interazioni con duloxetina, sull'intossicazione pediatrica e sulla sindrome di Brugada, il PRAC ritiene che una relazione causale tra amitriptilina, amitriptilina / amitriptilina N ossido, amitriptilina N ossido e questi rischi costituisca almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul medicinale dei farmaci contenenti amitriptilina, amitriptilina / amitriptilina N ossido, amitriptilina N ossido devono essere modificate di conseguenza.

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~~)

Interazioni con duloxetina

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.5

...

Inibitori di CYP2D6: l'isoenzima CYP2D6 può essere inibito da diversi medicinali, ad es. neurolettici, inibitori della ricaptazione della serotonina, beta bloccanti e antiaritmici. Gli inibitori potenti di CYP2D6 comprendono bupropione, fluoxetina, paroxetina e chinidina. Questi medicinali possono ridurre notevolmente il metabolismo dei TCA e aumentarne notevolmente le concentrazioni plasmatiche. Considerare il monitoraggio dei livelli plasmatici dei TCA ogni volta che un TCA deve essere co-somministrato con un noto inibitore **forte** di CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose di amitriptilina (vedere paragrafo 4.2). **Si raccomanda cautela nel caso di co-somministrazione di amitriptilina con duloxetina, un inibitore moderato di CYP2D6.**

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:

- antidepressivi (ad es. SSRI (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina), **duloxetina**, e bupropione).

Intossicazione pediatrica

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.9

Il sovradosaggio con amitriptilina nei bambini può avere gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente suscettibili a **coma**, alla cardiotoxicità, **alla depressione respiratoria**, alle crisi epilettiche, all'iponatriemia, **alla letargia, alla tachicardia sinusale, alla sonnolenza, alla nausea, al vomito e alla iperglicemia.**

Foglio illustrativo

Paragrafo 3

Se prende più X di quanto deve

Contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino, anche in assenza di disturbi o segni di avvelenamento. Se si reca dal medico o in ospedale, porti con il sé il contenitore del medicinale.

I sintomi del sovradosaggio comprendono:

- pupille dilatate
- battito cardiaco rapido o irregolare

- difficoltà a urinare
- bocca e lingua secca
- blocco intestinale
- crisi convulsive
- febbre
- agitazione
- confusione
- allucinazioni
- movimenti incontrollati
- bassa pressione sanguigna, polso debole, pallore
- difficoltà a respirare
- colorazione bluastra della pelle
- ridotta frequenza cardiaca
- torpore
- perdita di coscienza
- coma
- vari sintomi al cuore come blocco cardiaco, insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno, acidosi metabolica, ipokaliemia.

Il sovradosaggio con amitriptilina nei bambini può avere gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente suscettibili al coma, ai sintomi cardiaci, alla difficoltà respiratoria, alle crisi epilettiche, a bassi livelli di sodio nel sangue, alla letargia, alla sonnolenza, alla nausea, al vomito e ad alti livelli di zucchero nel sangue.

Sindrome di Brugada

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.9

Sintomi

....

Sintomi cardiaci: aritmie (tachiaritmie ventricolari, torsione di punta, fibrillazione ventricolare). L'ECG mostra tipicamente prolungamento dell'intervallo PR, ampliamento del complesso QRS, prolungamento del tratto QT, appiattimento o inversione dell'onda T, depressione del segmento ST e vari gradi di blocco cardiaco con progressione verso l'arresto cardiaco. L'ampliamento del complesso QRS è in genere ben correlato alla severità della tossicità dopo sovradosaggio acuto. Insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno. Acidosi metabolica, ipokaliemia. **La sorveglianza post-marketing e la letteratura hanno riportato casi di identificazione della sindrome di Brugada e pattern ECG Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina.**

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 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	05/11/2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	04/01/2022