

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione/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) del Rapporto periodico/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per amitriptilina/perfenazina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili relativi all'interazione con duloxetina, all'intossicazione pediatrica e alla sindrome di Brugada, il PRAC tiene conto (come nel caso di amitriptilina monocomponente, amitriptilina/amitriptilinosido, amitriptilinosido) di un rapporto di causalità tra amitriptilina/perfenazina e dell'esistenza di almeno una ragionevole possibilità riguardante tali rischi. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti amitriptilina/perfenazina debbano 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 dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti amitriptilina/perfenazina 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 del medicinale autorizzato/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~~)

Interazione con duloxetina

➤ Adelco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.5

Duloxetina: potenziale aumento dell'attività serotoninergica quando amitriptilina è somministrata in concomitanza con duloxetina.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

La somministrazione concomitante di amitriptilina e duloxetina può verosimilmente aumentare l'attività serotoninergica

➤ Mutabon

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.5

.....

Farmaci metabolizzati dal citocromo P450 2D6

.....

Inoltre, alcuni farmaci inibiscono l'attività di questo isoenzima, collocando quindi metabolizzatori intermedi sullo stesso piano di quelli più lenti. I soggetti che mostrano stabilità a una determinata dose di TCA possono sviluppare una marcata tossicità se sottoposti a terapia concomitante con uno di questi farmaci inibitori. I farmaci che bloccano il citocromo P450 2D6 ne includono diversi che non vengono metabolizzati dall'enzima (chinidina, cimetidina) e molti altri che sono substrati del P450 2D6 (numerosi altri antidepressivi, fenotiazine e i farmaci antiaritmici di tipo 1C, propafenone e flecainide). Tutti gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), quali fluoxetina, sertralina e paroxetina, **e gli inibitori moderati della ricaptazione (SNRI, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), come duloxetina**, inibiscono P450 2D6 sebbene l'entità dell'inibizione generata possa variare. La misura in cui le interazioni tra TCA, SSRI **e duloxetina (SNRI)** potrebbero causare problematiche cliniche dipende dal livello di inibizione e dalla farmacocinetica dello specifico SSRI implicato e della **duloxetina**. Tuttavia, occorre prestare attenzione nella somministrazione di una combinazione di TCA e di qualsiasi SSRI, **o di duloxetina (SNRI)** anche quando si passa da una classe di farmaci a un'altra. È particolarmente importante assicurare un adeguato lasso di tempo prima di iniziare il trattamento con TCA in un paziente al quale è stata precedentemente sospesa la somministrazione di fluoxetina: ciò è dovuto alla lunga emivita del metabolita attivo del progenitore (può essere necessario un periodo di almeno 5 settimane).

Foglio illustrativo

- **Paragrafo 2**

Altri medicinali e amitriptilina/perfenazina

Alcuni medicinali possono alterare l'azione di altri medicinali, causando talvolta effetti indesiderati gravi. Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, tra cui:

- antidepressivi, come ad es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (fluoxetina, propafenone e flecainide), inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina **(duloxetina)**.

Intossicazione pediatrica

➤ Adelco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.9

Sintomi:

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può scaturire gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a **coma**, cardiotossicità, **depressione respiratoria**, crisi epilettica, iponatriemia, **letargia, tachicardia sinusale, sonnolenza, nausea, vomito e iperglicemia.**

Foglio illustrativo

Paragrafo 3

Trattamento del sovradosaggio

...

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può scaturire gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi epilettiche, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue.

➤ Mutabon

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.9

Popolazione pediatrica: Vengono adottati principi analoghi nella gestione del sovradosaggio nei bambini e negli adulti. Si consiglia vivamente al medico di contattare il centro antiveneni locale in merito al trattamento specifico nei bambini. Sebbene l'uso di Mutabon Mite non sia indicato nei bambini, può verificarsi un'ingestione accidentale.

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può comportare gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi convulsive, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue.

Foglio illustrativo

Paragrafo 3

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può comportare gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi epilettiche, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue.

Sindrome di Brugada

➤ Adelco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.9

Sintomi:

...

Questi eventi includono sintomi extrapiramidali, soppressione progressiva del sistema nervoso centrale, da sonnolenza a letargia o coma con perdita di riflessi, dispnea, confusione, disturbi della concentrazione, allucinazioni visive transitorie, agitazione, riflessi iperattivi, fastidio, sonnolenza, rigidità dei muscoli, vomito, ipotermia, iperpiressia, sintomi cardiovascolari quali: aritmie (prolungamento del complesso QRS, tachiaritmie ventricolari), anomalie nell'elettrocardiogramma, ipotensione severa, insufficienza cardiaca, acidosi metabolica, ipokaliemia, iponatriemia, convulsioni/spasmi, paresi oculomotoria. **I controlli post-immissione in commercio e la letteratura hanno segnalato casi di identificazione della sindrome di Brugada e di pattern ECG di Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina.**

➤ Mutabon

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

Paragrafo 4.9

Sintomi:

...

Le manifestazioni cliniche da sovradosaggio di antidepressivi triciclici comprendono: disritmie cardiache, ipotensione severa, convulsioni e depressione del SNC, compreso coma. Le alterazioni dell'ECG, in particolare correlate all'asse o alla profondità del QRS, sono indicatori clinicamente significativi della tossicità degli antidepressivi triciclici. **I controlli post-immissione in commercio e la letteratura hanno segnalato casi di identificazione della sindrome di Brugada e di pattern ECG di Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina.** Altri segni di sovradosaggio possono includere: confusione, deficit di concentrazione, allucinazioni visive transitorie, dilatazione delle pupille, agitazione, riflessi iperattivi, stupore, sonnolenza, rigidità muscolare, vomito, ipotermia, iperpiressia o uno qualsiasi dei sintomi elencati come eventi avversi.

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:	5 novembre 2021
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	4 gennaio 2022