

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 nortriptilina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dei dati disponibili ottenuti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee sulla sindrome di Brugada, inclusa una stretta relazione temporale, una sospensione della somministrazione (*de-challenge*) positiva e di un plausibile meccanismo d'azione, lo Stato membro di riferimento (*Lead Member State, LMS*) del PRAC ritiene che una relazione causale tra nortriptilina e sindrome di Brugada costituisca almeno un ragionevole possibilità. L'LMS del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti nortriptilina debbano essere, di conseguenza, modificate.

Sulla base dei dati disponibili sulla iponatriemia ottenuti dalla letteratura e tenuto conto di un plausibile meccanismo d'azione, l'LMS del PRAC ritiene che una relazione causale tra nortriptilina e iponatriemia costituisca almeno un ragionevole possibilità. L'LMS del PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei prodotti contenenti nortriptilina debbano essere modificate di conseguenza.

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, 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 generali del PRAC e con le motivazioni della raccomandazione.

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

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

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 4.4

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

A dosi alte, è possibile che si manifestino aritmie cardiache, anche in pazienti con cardiopatia pre-esistente, che assumono un dosaggio normale.

In pazienti trattati con nortriptilina è stata osservata e identificata la sindrome di Brugada. La sindrome di Brugada è una rara malattia ereditaria del canale cardiaco del sodio, con alterazioni caratteristiche dell'ECG (sopraslivellamento del tratto ST e anomalie dell'onda T nelle derivazioni precordiali destre), che può portare ad arresto cardiaco e/o a morte improvvisa. In generale, nortriptilina deve essere evitata nei pazienti con sindrome di Brugada o in quelli che si sospetta abbiano la sindrome di Brugada. Si consiglia cautela nei pazienti con fattori di rischio quali anamnesi familiare di arresto cardiaco o morte improvvisa (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

- Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi "Patologie cardiache" con frequenza non nota:

Sindrome di Brugada (identificazione) (frequenza non nota)

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla classificazione per sistemi e organi "Disturbi del metabolismo e della nutrizione" con frequenza non nota:

Iponatriemia

- Paragrafo 4.9

Per i sintomi da sovradosaggio devono essere aggiunte le seguenti raccomandazioni:

La sindrome di Brugada (identificazione) e l'ECG tipo (*pattern*) Brugada (BEP) sono stati osservati nella sorveglianza successiva all'immissione in commercio, in associazione a un sovradosaggio di nortriptilina.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

Si rivolga al medico prima di prendere X

- se soffre di una malattia cardiaca chiamata sindrome di Brugada

4. Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota:

Sindrome di Brugada (identificazione) (i sintomi possono includere battito cardiaco molto veloce, vertigini, svenimenti, crisi epilettiche). Informi immediatamente il medico se avverte questi sintomi.

Frequenza non nota:

Bassa concentrazione di sodio nel sangue

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 <i>dicembre 2023</i>
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	<i>28 gennaio 2024</i>
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	<i>28 marzo 2024</i>