

Anexo I

Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a interação com duloxetina, intoxicação pediátrica e síndrome de Brugada, o PRAC considera uma relação causal entre amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido e estes riscos constituem, no mínimo, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido deve ser alteradas em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Interação com duloxetina

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.5

...

Inibidores da CYP2D6: a isoenzima CYP2D6 pode ser inibida por uma variedade de fármacos, p. ex. neuroléticos, inibidores da recaptção da serotonina, bloqueadores beta e antiarrítmicos. Exemplos de fortes inibidores da CYP2D6 incluem a bupropiona, fluoxetina, paroxetina e quinidina. Estes fármacos podem produzir reduções substanciais no metabolismo dos ADT e aumentos acentuados nas concentrações plasmáticas. Considere monitorizar os níveis plasmáticos do ADT sempre que se coadministrar um ADT com outro fármaco que se sabe ser um inibidor **forte** da CYP2D6. Pode ser necessário ajustar a dose de amitriptilina (ver secção 4.2).

Recomenda-se precaução no caso de coadministração de amitriptilina com duloxetina, um inibidor moderado da CYP2D6.

Folheto Informativo

- **Secção 2**

Outros medicamentos e amitriptilina

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros medicamentos e isto, por vezes, pode causar efeitos secundários graves. Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, tais como:

- antidepressivos (p. ex. ISRSs (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina), **duloxetina** e bupropiona).

Intoxicação pediátrica

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.9

A sobredosagem com amitriptilina nas crianças pode ter consequências graves. As crianças são especialmente suscetíveis a **coma**, cardiotoxicidade, **depressão respiratória**, convulsões, hiponatremia, **letargia, taquicardia sinusal, sonolência, náuseas, vômitos e hiperglicemia.**

Folheto informativo

Secção 3

Se tomar mais X do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgências do hospital mais próximo. Faça isto mesmo se não houver sinais de desconforto ou de envenenamento. Leve a embalagem do medicamento consigo se for ao médico ou ao hospital.

Os sintomas de sobredosagem incluem:

- pupilas dilatadas
- batimentos rápidos ou irregulares do coração
- dificuldade em urinar

- boca e língua seca
- bloqueio dos intestinos
- convulsões
- febre
- agitação
- confusão
- alucinações
- movimentos descontrolados
- tensão arterial baixa, pulsação fraca, palidez
- dificuldade em respirar
- descoloração azul da pele
- diminuição da frequência do coração
- sonolência
- perda de consciência
- coma
- vários sintomas do coração tais como, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico, acidose metabólica, hipocalemia.

A sobredosagem com amitriptilina nas crianças pode ter consequências graves. As crianças são especialmente suscetíveis a coma, sintomas cardíacos, dificuldade em respirar, convulsões, nível baixo de sódio no sangue, letargia, sonolência, náuseas, vômitos e nível alto de açúcar sanguíneo.

Síndrome de Brugada

Resumo das Características do Medicamento

Secção 4.9

Sintomas

....

Sintomas cardíacos: arritmias (taquiarritmias ventriculares, *torsade de pointes*, fibrilhação ventricular). O ECG revela caracteristicamente um intervalo PR prolongado, alargamento do complexo QRS, prolongamento de QT, achatamento ou inversão da onda T, depressão do segmento ST, e graus variáveis de bloqueio cardíaco progredindo para paragem cardíaca. O alargamento do complexo QRS geralmente correlaciona-se bem com a gravidade da toxicidade após sobredosagens agudas. Insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico. Acidose metabólica, hipocalemia. **A vigilância pós-comercialização e a literatura notificaram casos de desmascaramento de síndrome de Brugada e de padrões de Brugada no ECG (BEP) com sobredosagem de amitriptilina.**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de setembro de 2021
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	05/11/2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	04/01/2022