

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 Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para a amitriptilina/perfenazina, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a interação com duloxetina, a intoxicação pediátrica e a síndrome de Brugada, o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância considera que (tal como no caso do monocomponente amitriptilina, amitriptilina/amitriptilinoxido, amitriptilinoxido), existe, pelo menos, uma possibilidade razoável de causalidade entre a amitriptilina/perfenazina e estes riscos. O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm amitriptilina/perfenazina deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância.

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

Com base nas conclusões científicas relativas à amitriptilina/perfenazina, o CMDh considera que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm amitriptilina/perfenazina 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 do RPS específico devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm amitriptilina/perfenazina 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 os titulares/requerentes das autorizações de introdução no mercado tenham 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 da Informação do Medicamento (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Interação com duloxetina

- **Adelco**

Resumo das características do produto

Secção 4.5

Duloxetina: Potencial aumento da atividade serotoninérgica quando a amitriptilina é coadministrada com a duloxetina.

Folheto informativo

Secção 2

A coadministração da amitriptilina com a duloxetina pode, eventualmente, aumentar a atividade serotoninérgica.

- **Mutabon**

Resumo das características do produto

Secção 4.5

.....

Fármacos metabolizados pelo citocromo P450 2D6

.....

Além disso, alguns fármacos inibem a atividade dessa isoenzima, colocando os metabolizadores intermédios no mesmo plano dos metabolizadores mais fracos. Indivíduos que apresentam estabilidade com uma determinada dose de TCA podem desenvolver toxicidade acentuada se submetidos à terapia concomitante com um desses fármacos inibitórios. Os medicamentos que bloqueiam o citocromo P450 2D6 abrangem vários que não são metabolizados pela enzima (quinidina, cimetidina) e muitos outros que são substratos do P450 2D6 (vários outros antidepressivos, fenotiazinas e os medicamentos antiarrítmicos do tipo 1C propafenona e flecainida). Todos os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), tais como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina, inibem o P450 2D6 **e os inibidores moderados da recaptção (IRSN), tais como a duloxetina**, embora a magnitude da inibição possa variar. A medida em que as interações entre os TCA, os ISRS **e a duloxetina (IRSN)** podem criar problemas clínicos depende do nível de inibição e da farmacocinética do ISRS específico e da duloxetina envolvida. No entanto, deve ter-se cuidado ao administrar uma combinação de TCA e qualquer ISRS, **ou duloxetina (IRSN)**, mesmo quando se muda de uma classe de medicamentos para outra. É particularmente importante assegurar um intervalo adequado antes de iniciar o tratamento com TCA num doente que suspendeu previamente a administração de fluoxetina: tal deve-se à longa meia-vida do metabolito ativo original (pode ser necessário um período de pelo menos 5 semanas).

Folheto informativo

- **Secção 2**

Outros medicamentos e amitriptilina/perfenazina

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros medicamentos e isto pode, por vezes, 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., ISRS (fluoxetina, propafenona e flecainida), **IRSN (duloxetina)**).

Intoxicação pediátrica

➤ Adelco

Resumo das características do produto

Secção 4.9

Sintomas:

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

Folheto informativo

Secção 3

Tratamento da sobredosagem

...

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

➤ Mutabon

Resumo das características do produto

Secção 4.9

População pediátrica: São adotados princípios semelhantes no tratamento da sobredosagem em crianças e adultos. O médico é fortemente aconselhado a contactar o centro local de controlo de intoxicações no que diz respeito ao tratamento específico em crianças. Embora Mutabon Mite não esteja indicado para utilização em crianças, pode ocorrer ingestão acidental.

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

Folheto informativo

Secção 3

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

Síndrome de Brugada

➤ Adelco

Resumo das características do produto

Seccão 4.9

Sintomas:

...

Incluem sintomas extrapiramidais, supressão progressiva do sistema nervoso central, desde a sonolência até à letargia ou coma com perda de reflexos, dispneia, confusão, distúrbios de concentração, alucinações visuais transitórias, agitação, reflexos hiperativos, desconforto, sonolência, rigidez muscular, vômitos, hipotermia, hiperpirexia, sintomas cardiovasculares tais como: disritmias (prolongamento do complexo QRS, taquiarritmias ventriculares), anomalias eletrocardiográficas, hipotensão grave, insuficiência cardíaca, acidose metabólica, hipocaliemia, hiponatremia, convulsões/ espasmos, paresia oculomotora. **A vigilância pós-comercialização no mercado e a literatura notificaram a identificação de casos de síndrome de Brugada e padrões de ECG de Brugada (BEP) com sobredosagem de amitriptilina.**

➤ Mutabon

Resumo das características do produto

Seccão 4.9

Sintomas:

...

As manifestações clínicas da sobredosagem com antidepressivos tricíclicos incluem: disritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, incluindo coma. Alterações eletrocardiográficas, particularmente relacionadas com o eixo QRS ou à profundidade, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade dos antidepressivos tricíclicos. **A vigilância pós-comercialização no mercado e a literatura notificaram a identificação de casos de síndrome de Brugada e padrões de ECG de Brugada (BEP) com sobredosagem de amitriptilina.** Outros sinais de sobredosagem podem incluir: confusão, défice de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, reflexos hiperativos, torpor, sonolência, rigidez muscular, vômitos, hipotermia, hiperpirexia ou qualquer um dos sintomas referidos como acontecimentos adversos.

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 do parecer:	5 de novembro de 2021
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	4 de janeiro de 2022