

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**AMITRIPTILINA MYLAN**

Amitriptilina

**ABC Farmaceutici S.p.A.**

**Numero di AIC: 045418**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

Questa è la sintesi del *Public Assessment Report* (PAR) per Amitriptilina Mylan. Esso spiega come Amitriptilina Mylan è stata valutata dalla Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) e le sue condizioni di impiego. Non intende fornire consigli pratici su come utilizzare Amitriptilina Mylan.

Per informazioni pratiche sull'utilizzo di Amitriptilina Mylan i pazienti devono consultare il foglio illustrativo o contattare il loro medico o il farmacista.

**1) CHE COS’È AMITRIPTILINA MYLAN E A COSA SERVE?**

Amitriptilina Mylan è un medicinale contenente il principio attivo Amitriptilina ed è disponibile come

gocce orali, soluzione contenenti 40mg/ml di principio attivo.

Amitriptilina Mylan è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Laroxyl, già autorizzato in Italia.

Sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) è possibile consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto e il foglio illustrativo di Laroxyl.

Amitriptilina Mylan si usa per trattare diverse forme di depressione, per la prevenzione dell’emicrania e delle cefalee e nel trattamento del dolore cronico causato da un danno del sistema nervoso nell’adulto.

**2) COME E’ PRESCRITTA AMITRIPTILINA MYLAN?**

Amitriptilina Mylan può essere ottenuta solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

**Trattamento della depressione**

**Trattamento ambulatoriale**

La dose raccomandata giornaliera negli adulti è di 50 mg di Amitriptilina Mylan al giorno che, secondo le sue specifiche necessità, potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente dal medico sino al conseguimento dell’effetto ottimale. Di questa dose, 30 mg vanno assunti la sera al momento di coricarsi, 10 mg il mattino e 10 mg a mezzogiorno.

**Trattamento ospedaliero**

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg da ripetere 2-4 volte nel corso della giornata (dose totale 50- 100 mg al giorno); in caso di necessità la dose totale giornaliera può essere portata sino a 200-250 mg. Stabilita la dose iniziale ottimale, il medico potrà decidere di mantenerla per 1-3 settimane, per poi diminuirla gradualmente sino alla dose efficace di mantenimento.

Il medico stabilirà la dose di mantenimento sulla base delle specifiche condizioni di salute. Generalmente tale dose è di 25 mg ripetuta 2-4 volte nella giornata.

Amitriptilina Mylan può essere associata ad altri psicofarmaci come pure alla terapia fisica.

**Prevenzione dell’emicrania e delle cefalee**

La dose iniziale raccomandata è di 30-50 mg di Amitriptilina Mylan al giorno che, secondo le specifiche necessità, potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente dal medico sino al conseguimento dell’effetto ottimale. La dose iniziale dovrà essere suddivisa in tre dosi, la dose maggiore deve essere assunta la sera al momento di coricarsi, una seconda al mattino ed una terza a mezzogiorno.

**Trattamento del dolore cronico causato da un danno del sistema nervoso**

Il trattamento deve iniziare a basse dosi. La dose iniziale raccomandata è di 12,5 mg a 25 mg al giorno per una settimana. Successivamente il medico aumenterà la dose ogni settimana con incrementi graduali da 12,5 mg a 25 mg. La dose ottimale può variare da 50 mg a 150 mg al giorno e dipenderà anche da eventuali trattamenti analgesici associati. La terapia di mantenimento deve essere condotta alla più bassa dose efficace. Il medico valuterà periodicamente l’opportunità di un’interruzione del trattamento.

Una goccia = 2 mg di amitriptilina.

Nei pazienti anziani, il dosaggio può essere più basso.

Questo medicinale è controindicato nella popolazione pediatrica.

**3) COME FUNZIONA AMITRIPTILINA MYLAN?**

Amitriptilina Mylan, il cui codice ATC è N06AA09 contiene il principio attivo amitriptilina che appartiene alla classe degli antidepressivi triciclici e agisce aumentando la concentrazione di amine cerebrali (noradrenalina, serotonina).

**4) COME È STATA STUDIATA AMITRIPTILINA MYLAN?**

Poiché Amitriptilina Mylan è un medicinale generico ed è utilizzato come soluzione orale con la stessa composizione del medicinale di riferimento, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO DI AMITRIPTILINA MYLAN?**

Amitriptilina Mylan è un medicinale generico ed è bioequivalente al medicinale di riferimento; pertanto, i suoi benefici e rischi sono sovrapponibili a quelli del medicinale di riferimento.

Per l’elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Amitriptilina Mylan si rimanda al foglio illustrativo.

**6) PERCHE’ AMITRIPTILINA MYLAN E’ STATA APPROVATA?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del CTS del 5, 6, 7 e 8 Marzo 2019, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Laroxyl, i benefici di Amitriptilina Mylan sono superiori ai rischi individuati. La CTS ha, inoltre, definito le modalità di prescrizione di cui al punto 2) di questo Riassunto e la classe di rimborsabilità del medicinale ***(*** A).

**7) QUALI MISURE SONO STATE PRESE PER ASSICURARE LA SICUREZZA E L’EFFICACIA NELL’USO DI AMITRIPTILINA MYLAN?**

Il titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) ha presentato un Piano di Gestione del Rischio, in accordo con quanto richiesto dalla Direttiva 2001/83/CE e successivi emendamenti, descrivendo le attività di Farmacovigilanza e gli interventi finalizzati ad identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi correlati ad Amitriptilina Mylan.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE AD AMITRIPTILINA MYLAN**

Il **03/02/2020** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Amitriptilina Mylan.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Amitriptilina Mylan si può leggere il foglio illustrativo (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>) o contattare il medico o il farmacista.

Questo riassunto è stato redatto in data il 10/10/2020.

**RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

**INDICE**

1. **INTRODUZIONE**
2. **ASPETTI DI QUALITA’**
3. **ASPETTI NON CLINICI**
4. **ASPETTI CLINICI**
5. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**
6. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**
7. **INTRODUZIONE**

Sulla base dei dati di qualità, sicurezza ed efficacia, l’AIFA ha rilasciato ad ABC Farmaceutici S.p.A. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Amitriptilina Mylan il **03/02/2020.**

Amitriptilina Mylan può essere ottenuta solo su prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Questa procedura è stata presentata ai sensi dell’art. 10(1) della Direttiva 2001/83/EU s.m.i.

Amitriptilina Mylan è un medicinale contenente un principio attivo, Amitriptilina, noto e presente nel medicinale di riferimento Laroxyl autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Amitriptilina Mylan, il cui codice ATC è N06AA09, contiene il principio attivo Amitriptilina , un antidepressivo appartenente al gruppo dei triciclici, caratterizzato dal punto di vista farmacologico da un’evidente attività anticolinergica e da un’azione inibente la ricaptazione di vari neurotrasmettitori a livello presinaptico. L’amitriptilina esercita inoltre alla periferia un effetto adrenolitico, mediante il blocco degli alfa-1-recettori.

Amitriptilina Mylan è utilizzata per:

*- Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.*

*- Profilassi dell’emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.*

*- Trattamento del dolore neuropatico periferico dell’adulto.*

Poiché Amitriptilina Mylan contiene un principio attivo noto, non sono stati forniti nuovi dati non clinici e clinici: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Laroxyl è autorizzato in Italia da oltre 10 anni; poiché Amitriptilina Maylan è somministrata come soluzione orale nella stessa composizione del medicinale di rifermento, è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento.

Le officine coinvolte nella produzione sono conformi alle linee guida di Buona Pratica di Fabbricazione (*Good Manufacturing Practice* - GMP). Le autorità regolatore competenti hanno rilasciato i certificati GMP per i siti di produzione sul territorio dell’Unione Europea.

Il sistema di Farmacovigilanza descritto dal titolare dell’AIC è conforme ai requisiti previsti dalla normativa corrente. E’ stato presentato un Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan* – RMP) accettabile.

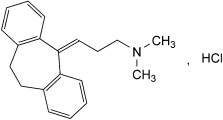
Il titolare di AIC ha presentato una adeguata giustificazione della non presentazione della Valutazione del Rischio ambientale; questo approccio è accettabile in quanto Amitriptilina Mylan contiene un principio attivo noto presente in medicinali autorizzati; inoltre, non sono presenti componenti geneticamente modificati; il metodo di produzione e la formulazione del medicinale non presentano problematiche di carattere ambientale.

1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO amitriptilina**

Nome chimico3-(10,11-Diidro-5H-dibenzo[a,d][7]annulen-5-ilidene)-N,N-dimetilpropan-1-amino cloridrato

Struttura:



Formula molecolare: C20H24ClN.

Peso molecolare: 313.9 g/mol

CAS: [549-18-8]

Aspetto: polvere cristallina bianca o quasi bianca

Solubilità: facilmente solubile in acqua, metanolo, etanolo, cloruro di metilene e cloroformio.

Il principio attivo è presente in Farmacopea Europea e il Direttorato Europeo per la Qualità dei Medicinali (*European Directorate for Quality of Medicnals* – EDQM) ha rilasciato al produttore il certificato di conformità alla Farmacopea Europea.

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è definito in 60 mesi, quando confezionato in buste alluminio/polietilene posizionate in tamburi in fibra.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Amitriptilina Mylan è disponibile in 40 mg/mL gocce orali soluzione

Gli eccipienti sono i seguenti: acqua depurata ed acido cloridrico,

Tutti gli eccipienti sono conformi alla relativa monografia di Farmacopea Europea.

Nessun eccipiente è ottenuto da organismi geneticamente modificati; non sono presenti eccipienti mai utilizzati nell’uomo.

**Sviluppo farmaceutico**

Sono stati forniti dettagli dello sviluppo farmaceutico e questi sono stati ritenuti soddisfacenti.

Sono stati forniti dati comparativi relativi al profilo di impurezze rispetto al medicinale di riferimento. I dati sono soddisfacenti.

**Produzione**

Sono stati forniti una descrizione del metodo di produzione e la relativa flow-chart.

I controlli effettuati nel corso della produzione sono appropriati per la natura del medicinale e del metodo di produzione. Sono stati forniti, inoltre, dati soddisfacenti relativi alla convalida del metodo di produzione.

**Specifiche del prodotto finito**

Sono state fornite adeguate specifiche di controllo per il prodotto finito al rilascio e alla fine della validità. I metodi analitici sono stati descritti e adeguatamente convalidati. Sono stati forniti, inoltre, dati analitici per il prodotto finito: questi dati dimostrano che i lotti prodotti sono in accordo alle specifiche proposte. Sono stati forniti, infine, certificati analitici per gli standard di riferimento utilizzati.

**Contenitore**

Amitriptilina Mylan è confezionato in n flacone di vetro scuro (color giallo ambra), con contagocce e tappo a vite a prova di bambino.

Sono state fornite specifiche e certificati analitici per tutti i componenti del confezionamento primario, che è adeguato per il medicinale.

**Stabilità**

Studi di stabilità sul prodotto finito sono stati condotti in accordo alle correnti linee guida e i risultati sono entro i limiti delle specifiche autorizzate. Sulla base di questi risultati, è stato autorizzato un periodo di validità di 3 anni senza nessuna condizione particolare di conservazione.

**II.3 Discussione sugli aspetti di qualità**

Tutte le criticità evidenziate nel corso della valutazione sono state risolte e la qualità di Amitriptilina Mylan è considerata adeguata. Non ci sono obiezioni per l’approvazione di Amitriptilina Mylan dal punto di vista chimico-farmaceutico.

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Amitriptilina Mylan contiene un principio attivo noto presente nel medicinale di riferimento: questo approccio è accettabile poiché il medicinale di riferimento Laroxyl è autorizzato in Italia da oltre 10 anni.

Le proprietà farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche di amitriptilina sono ben conosciute; pertanto, non sono richiesti ulteriori studi non clinici. Il richiedente l’AIC ha presentato una overview redatta da un esperto qualificato che ha fornito una approfondita rassegna dei dati bibliografici farmacologici, farmacocinetici e tossicologici di amitriptilina.

Non ci sono obiezioni per l’approvazione dal punto di vista non clinico.

1. **ASPETTI CLINICI**

Amitriptilina Mylan è utilizzata per:

- Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.

- Profilassi dell’emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.

- Trattamento del dolore neuropatico periferico dell’adulto.

**Posologia e modalità di somministrazione**

Le informazioni sulla posologia e sulle modalità di somministrazione sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto pubblicato sul sito dell’Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA /(<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).

**Tossicologia**

La tossicologia di Amitriptilina è ben conosciuta; non è stato necessario presentare ulteriori dati.

**Efficacia e sicurezza clinica**

Non sono stati presentati nuovi dati di efficacia e sicurezza clinica: il profilo di sicurezza e l’efficacia del principio attivo di Amitriptilina Mylan è ben conosciuto; inoltre, per Amitriptilina Mylan è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Amitriptilina Mylan è somministrata come soluzione orale.

**Piano di Valutazione del Rischio (*Risk Management Plan* - RMP)**

E’ stato presentato un RMP in accordo a quanto previsto dalla Direttiva 2001/83/EU s.m.i. che descrive le attività di farmacovigilanza e gli interventi definiti al fine di identificare, caratterizzare, prevenire o minimizzare i rischi collegati all’uso di Amitriptilina Myaln.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza è riportato nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Suicidio   • Iponatremia  • Sindrome di Brugada  • Sindrome serotoninergica  • Prolungamento dell’intervallo QT e Torsades de Pointes  • Disturbi della coscienza (sonnolenza, sedazione, sincope, coma, Coma Scale anormale)  • Arresto cardiaco ed arresto cardio-respiratorio  • Arresto respiratorio con overdose di amitriptilina  • Uso in gravidanza ed allattamento  • Morte (incluse morte inaspettata, morte improvvisa, morte accidentale)  • Overdose  • Uso in pazienti con feocromocitoma  • Porfiria |
| Rischi importanti potenziali | •             Schizofrenia, psicosi, allucinazioni, delusioni paranoiche  •             Ostilità/ aggressione ed ideazioni autolesive in bambini ed adolescenti  •             Nistagmo  •            Instabilità emodinamica (incluso collasso) |
| Informazioni mancanti | •             Edema della tiroide  •             Encefalopatia  •             SOC “Disturbi congeniti, familiari e genetici”  •             Uso in pediatria e negli adolescenti  •             Mancanza di efficacia terapeutica  •             Uso off label |

Azioni routinarie di farmacovigilanza e di minimizzazione del rischio sono proposte per tutte le problematiche di sicurezza.

Oltre le misure previste nel Riassunto delle caratteristiche del prodotto non sono previste attività addizionali di minimizzazione del rischio

**Conclusioni**

Per la richiesta di AIC di mitriptilina Mylan sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Amitriptilina Mylan è considerato favorevole dal punto di vista clinico.

1. **CONSULTAZIONE SUL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Il foglio illustrativo è stato sottoposto al test di leggibilità in accordo ai requisiti dell’art. 59(3) e 61(1) della direttiva 2001/83/EU s.m.i. i risultati del test hanno dimostrato che il foglio illustrativo corrisponde ai criteri imposti dalla linea guida sulla leggibilità di etichetta e foglio illustrativo dei medicinali per uso umano.

1. **CONCLUSIONI, VALUTAZIONE DEL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO E RACCOMANDAZIONI**

La qualità di Amitriptilina Mylan è accettabile e non sono state rilevate criticità da un punto di vista non clinico e clinico.

Il rapporto beneficio/rischio è considerato positivo.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglio illustrativo e le etichette sono in linea con le correnti linee guida. Questi documenti possono essere consultati sul sito istituzionale di AIFA (<https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci>).