

**Relazione Pubblica di Valutazione**

**AMITRIPTILINA DOC**

(Amitriptilina)

**DOC Generici S.r.l.**

**Numero di AIC: 045218**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

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

Amitriptilina DOC è un medicinale contenente il principio attivo amitriptilina ed è disponibile come gocce orali, soluzione contenenti il principio attivo alla concentrazione di 40 mg/ml;

Amitriptilina DOC è un “medicinale generico”, cioè è analogo ad un “medicinale di riferimento”, Laroxyl già autorizzato in Italia con una procedura nazionale. 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 DOC appartiene ad un gruppo di medicinali denominati antidepressivi triciclici.

Questo medicinale è usato per trattare:

- la depressione negli adulti (episodi di depressione maggiore)

- il dolore neuropatico negli adulti

- la profilassi della cefalea tensiva cronica negli adulti

- la profilassi dell’emicrania negli adulti

- la perdita involontaria di urine durante la notte nei bambini di età pari o superiore a 6 anni solo quando cause organiche, come la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi rilassanti muscolari e desmopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell’enuresi persistente.

**2) COME È PRESCRITTO AMITRIPTILINA DOC?**

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

Una goccia di AMITRIPTILINA DOC contiene 2 mg di amitriptilina.

Depressione

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg due volte al giorno.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose fino a 150 mg al giorno, divisi in due dosi.

Anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg – 25 mg, al giorno.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose fino a una dose giornaliera totale di 100 mg, divisi in due dosi. Se riceve dosi di 100 mg - 150 mg, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti per il trattamento della depressione.

Dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell’emicrania

Il medico modificherà il trattamento in base ai sintomi e alla risposta alla terapia.

Adulti

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg - 25 mg alla sera.

La dose giornaliera raccomandata è di 25 mg - 75 mg.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose.

Se si ricevono dosi superiori a 100 mg al giorno, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti. Il medico dirà se deve assumere la dose una volta al giorno o divisa in due dosi.

Anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg – 25 mg alla sera.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose.

Se riceve dosi superiori a 75 mg al giorno, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti per i trattamenti del dolore neuropatico, la profilassi della cefalea tensiva cronica e la profilassi dell’emicrania.

Perdita involontaria di urine durante la notte

Uso nei bambini e negli adolescenti

Dosi raccomandate per i bambini:

• di età inferiore a 6 anni: vedere paragrafo 2 Non prenda AMITRIPTILINA DOC.

• di età compresa tra 6 e 10 anni: 10 mg - 20 mg al giorno. Una forma di dosaggio più adatta deve essere utilizzata per questo gruppo di pazienti

• di età pari o superiore a 11 anni: 25 mg – 50 mg.

Aumentare la dose gradualmente.

Prendere questo medicinale 1 ora – 1 ora e mezza prima di coricarsi.

Prima di iniziare il trattamento, il medico effettuerà un ECG del cuore per cercare eventuali segni di battito cardiaco anomalo.

Il medico rivaluterà il trattamento dopo 3 mesi e, se necessario, effettuerà un ECG.

Non interrompere il trattamento senza aver consultato il medico.

Pazienti con rischi particolari

I pazienti con malattie del fegato o le persone che sono “metabolizzatori lenti” ricevono in genere dosi più basse.

Il medico potrà prelevare campioni di sangue per determinare il livello di amitriptilina nel sangue.

**3) COME FUNZIONA AMITRITILINA DOC?**

Amitriptilina DOC, il cui codice ATC è N06AA09 contiene il principio attivo amitriptilina che appartiene alla classe degli antidepressivi triciclici e previene la ricaptazione quindi l'inattivazione di noradrenalina e serotonina a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori monoaminici ne potenzia l'azione a livello cerebrale. Questo effetto appare associato all'attività antidepressiva..

**4) COME È STATO STUDIATO AMITRIPTILINA DOC?**

Poiché Amitriptilina DOC 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 DOC?**

***Amitriptilina DOC*** 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.

**6) PERCHÈ AMITRIPTILINA DOC È STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico-Scientifica (CTS), nella riunione del 10, 11 e 12 Gennaio 2022, ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Laroxyl, i benefici di Amitriptilina DOC 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 DOC?**

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 DOC.

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

Il **20/06/2022** l’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Amitriptilina DOC.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Amitriptilina DOC 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 15 Dicembre 2022.

**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 a DOC Generici S.r.l. l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Amitriptilina DOC il 20/06/2022.

Amitriptilina DOC 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 DOC 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 DOC, il cui codice ATC è N06AA09, contiene il principio attivo amitriptilina che è un inibitore non selettivi della ricaptazione delle monoamine (antidepressivo triciclico) e possiede marcate proprietà anticolinergiche e sedative. Previene la ricaptazione quindi l'inattivazione di noradrenalina e serotonina a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori monoaminici ne potenzia l'azione a livello cerebrale. Questo effetto appare associato all'attività antidepressiva.

Il meccanismo d'azione comprende anche il blocco dei canali ionici del sodio, del potassio e dei canali NMDA a livello sia centrale che spinale. È noto che gli effetti su noradrenalina, sodio e NMDA sono meccanismi coinvolti nel mantenimento del dolore neuropatico, nella profilassi della cefalea tensiva cronica e nella profilassi dell'emicrania. L'effetto analgesico di amitriptilina non è correlato alle sue proprietà antidepressive.

Gli antidepressivi triciclici possiedono affinità di vario grado per i recettori muscarinici e istaminici H1.

Amitriptilina DOC DOC è indicato per

- il trattamento del disturbo depressivo maggiore negli adulti

- Il trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti.

- la profilassi della cefalea tensiva cronica (CTTH) negli adulti

- La profilassi dell'emicrania negli adulti

- Il trattamento dell’enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni quando una patologia organica, inclusa la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi antispastici e prodotti correlati con la vasopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell’enuresi persistente.

Poiché Amitriptilina DOC 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 DOC è somministrato come gocce orali soluzione 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. È 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 DOC 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.

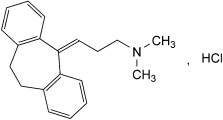
1. **ASPETTI DI QUALITA’**

**II.1 PRINCIPIO ATTIVO amitriptilina**

Nome chimico **amitriptilina cloridrato**

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 bianca o quasi bianca o cristalli incolore

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

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 retest period riportato sul CEP è 5 anni quando conservato in bustine in Polietilene.

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Amitriptilina DOC è disponibile in gocce orali, soluzione.

Gli eccipienti sono 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 Laroxyl. 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 DOC è confezionato in Flacone di vetro ambrato da 20 ml, contagocce in polietilene e tappo a vite in polietilene 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 è 3 anni.

Validità dopo prima apertura del flacone 36 mesi e comunque non oltre la data di scadenza indicata sulla confezione.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

Non sono stati condotti specifici studi non clinici, in quanto Amitriptilina DOC 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 DOC è indicato per

- il trattamento del disturbo depressivo maggiore negli adulti

- Il trattamento del dolore neuropatico periferico negli adulti.

- la profilassi della cefalea tensiva cronica (CTTH) negli adulti

- la profilassi dell'emicrania negli adulti

- il trattamento dell’enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni quando una patologia organica, inclusa la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi antispastici e prodotti correlati con la vasopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell’enuresi persistente.

**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 DOC è ben conosciuto; inoltre, per Amitriptilina DOC è stato possibile concedere l’esenzione dalla conduzione di studi clinici di confronto con il medicinale di riferimento in quanto Amitriptilina DOC è somministrato come gocce orali, soluzione***.***

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

È 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 DOC.

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

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Suicidio * Iponatremia * Sindrome di Brugada * Sindrome serotoninergica * Prolungamento del QT e Torsade de Pointes * Disturbi della coscienza (sonnolenza , sedazione, sincope, coma, scalda del coma anormale) * Arresto cardiaco ed arresto cardio-circolatorio * Arresto respiratorio con overdose da amitriptilina * Uso in gravidanza ed allattamento * Morte (incluse morte inaspettata, morte improvvisa e morte accidentale) * Overdose * Uso in pazienti con feocroocitoma * Porfiria |
| Rischi importanti potenziali | * Schizofrenia, psicosi, allucinazioni, delusioni paranoiche * Ostilità/aggressione ed ideazione autolesionista in bambini ed adolescenti * Nistagmo * Instabilità emodinamica (incluso collasso circolatorio) |
| Informazioni mancanti | * Adenoma tiroideo * Encefalopatia * SOC “Disturbi congeniti, familiari e genetici” * Uso pediatrico e negli adolescenti * Mancanza dell’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 Amitriptilina DOC sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

Il rapporto beneficio/rischio di Amitriptilina DOC 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 DOC 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>).