

**Relazione di Valutazione**

**AMITRIPTILINA EG**

(Amitriptilina)

**EG**

**Numero di AIC: 044532**

**RIASSUNTO DELLA RELAZIONE PUBBLICA DI VALUTAZIONE**

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

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

**1) CHE COS’È Amitriptilina EG** **E A COSA SERVE?**

Amitriptilina EG è un medicinale contenente il principio attivo amitriptilina ed è disponibile in gocce orali, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione di 40 mg/ml.

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

Amitriptilina EG si usa per:

* Trattamento di diverse forme di depressione (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 cronico causato da un danno del sistema nervoso (dolore neuropatico periferico) dell'adulto.

**2) COME E’ PRESCRITTO/USATO Amitriptilina EG?**

Amitriptilina EG può essere ottenuto solo dietro prescrizione da parte del medico (ricetta ripetibile).

Per il trattamento della depressione, la dose raccomandata giornaliera è pari a 50 mg generalmente suddivisa in 3 somministrazioni; il medico potrà diminuire o aumentare queste dosi in relazione alla risposta clinica de paziente e alle sue condizioni. Il trattamento ospedaliero prevede l’assunzione di dosi giornaliere totali da 50 a 100 mg.

La dose di mantenimento deve essere stabilita caso per caso: generalmente è di 25 mg ripetuta 2-4 volte nella giornata.

Il trattamento profilattico dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti prevede la somministrazione di una dose iniziale di 30-50 mg di Amitriptilina EG al giorno, suddivisa in tre somministrazioni, che potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente sino al conseguimento dell'effetto ottimale.

Il trattamento del dolore neuropatico deve iniziare a basse dosi: da 12,5 mg a 25 mg al giorno per una settimana. La dose è poi aumentata tutte le settimane con incrementi graduali da 12,5 mg a 25 mg a seconda della risposta del paziente.

Per i soggetti più giovani (comunque di età maggiore di 18 anni) e per gli anziani queste dosi possono essere diminuite.

Questo medicinale non deve essere assunto da pazienti con malattie al fegato e al cuore.

**3) COME FUNZIONA Amitriptilina EG?**

Amitriptilina EG, il cui codice ATC è N06AA09, contiene il principio attivo amitriptilina che è un antidepressivo appartenente al gruppo dei composti triciclici; la sua azione si esplica mediante la modulazione della presenza di sostanze nel cervello, chiamate neurotrasmettitori (come noradrenalina e serotonina) che esercitano, tra le altre, un’azione antidepressiva.

**4) COME È STATO STUDIATO Amitriptilina EG?**

Poiché Amitriptilina EG è un medicinale generico ed è somministrato come gocce orali, soluzione, non è stato necessario effettuare ulteriori studi clinici.

**5) QUAL È IL RAPPORTO BENEFICIO/RISCHIO di Amitriptilina EG?**

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

**6) PERCHE’ Amitriptilina EG E’ STATO APPROVATO?**

La Commissione Tecnico Scientifica (CTS), nella seduta del 13-15 settembre 2017 ha concluso che, conformemente ai requisiti della normativa vigente, come nel caso del medicinale di riferimento Laroxyl, i benefici di Amitriptilina EG siano 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 EG?**

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 a Amitriptilina EG.

**8) ALTRE INFORMAZIONI RELATIVE A Amitriptilina EG**

L’’AIFA ha rilasciato l’autorizzazione all’immissione in commercio di Amitriptilina EG.

La Relazione Pubblica di Valutazione completa segue questo Riassunto.

Per maggiori informazioni riguardo il trattamento con Amitriptilina EG 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 17.11.2017

**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 EG l’autorizzazione all’immissione in commercio (AIC) per il medicinale Amitriptilina EG.

Amitriptilina EG può essere ottenuto solo dietro 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 EG è un medicinale generico contenente il principio attivo amitriptilina presente nel medicinale di riferimento Laroxyl, autorizzato in Italia da più di 10 anni.

Amitriptilina EG, il cui codice ATC è N06AA09, contiene il principio attivo amitriptilina che è un antidepressivo appartenente al gruppo dei composti triciclici; tale sostanza è caratterizzata 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. L'esatto meccanismo antidepressivo di tale farmaco non è completamente chiarito sebbene si ritenga che esso sia da ricollegarsi, per la maggior parte, all'aumentata concentrazione di amine cerebrali (noradrenalina, serotonina) negli spazi sinaptici.

Amitriptilina EG è utilizzato per:

* trattamento di 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 EG 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 EG è somministrato come gocce orali soluzione, è stata concessa 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 regolatorie 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 EG 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 CLORIDRATO**

Nome chimico: 3-(10,11-Diidro-5*H*-dibenzo[*a*,*d*][7]annulen-5-ilidene)-*N*,*N*-dimetilpropan-1-amino cloridrato

Struttura:

# P:\_dp\903\XML-IN\Images\cf0464-b.tif

# Formula molecolare: C20H24ClN

Peso molecolare: 313.9 g/mol

# CAS: [549-18-8]

Aspetto: polvere bianca o quasi bianca o cristalli incolori

Solubilità: molto solubile in acqua, in etanolo (96 per cento) e in metilene cloruro.

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

Tutti gli aspetti di produzione e controllo sono coperti dal certificato di conformità alla Farmacopea Europea. Il periodo di retest è di 5 anni quando il principio attivo è conservato in un contenitore [sacco LDPE].

**II.2 PRODOTTO FINITO**

**Descrizione e composizione**

Amitriptilina EG è disponibile come gocce orali, soluzione contenente il principio attivo alla concentrazione di 40 mg/ml.

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 alle caratteristiche fisico-chimiche e 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 EG è confezionato in flacone di vetro ambrato di classe III, con contagocce in polietilene e tappo in polipropilene con rivestimento interno in polietilene. 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 2 anni; dopo la prima apertura del flacone, il medicinale deve essere utilizzato entro 3 mesi.

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

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

1. **ASPETTI NON CLINICI**

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

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

1. **ASPETTI CLINICI**

Amitriptilina EG è utilizzato per:

* trattamento di 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.

**Farmacologia clinica**

La farmacologia clinica di amitriptilina è ben conosciuta. Non sono stati condotti nuovi studi clinici di farmacodinamica e farmacocinetica, in quanto Amitriptilina EG contiene un principio attivo noto e presente nel medicinale Laroxyl autorizzato in Italia da più di 10 anni.

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

**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 EG.

Il riassunto delle problematiche di sicurezza sono riportate nella tabella seguente.

|  |  |
| --- | --- |
| Rischi importanti identificati | * Ipersensibilità * Uso concomitante di inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) * Uso in pazienti con storia pregressa di sensibilizzazione ad amitriptilina * Uso in pazienti con disturbi cardiovascolari * Mania * Uso in pazienti con patologie epatiche * Uso in pazienti con porfiria * Uso durante l’allattamento * Uso in bambini al di sotto di 6 anni di età * Uso in pazienti con glaucoma * Uso in pazienti con pregressi problemi di ritenzione urinaria * Uso in pazienti che hanno precedentemente manifestati attacchi epilettici * Pensieri e comportamenti suicidari e peggioramento dello stato psichico * Depressione del midollo osseo * Rigonfiamento ai testicoli, ginecomastia, galattorrea, alterazioni della libido,sindrome da inappropriata secrezione dell’ormone antidiuretico (ADH) * Stato confusionale, disturbi della concentrazione, delusione, allucinazioni, incubi, neuropatia periferica, coma, sintomi extrapiramidali inclusi movimenti involontari, discinesia tardiva e disartria * Rigonfiamento della parotide, stomatite, lingua nera da overdose * Peggioramento della sintomatologia psicotica in pazienti schizofrenici |
| Rischi importanti potenziali | * Uso in pazienti anziani * Uso concomitante della terapia elettroconvulsivante * Uso in pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico * Uso in pazienti con ipertiroidismo * Iponatremia * Aumento del rischio di fratture ossee in pazienti che assumono inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (ISRS) ed antidepressivi triciclici (ADT) |
| Informazioni mancanti | Uso durante la gravidanza |

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 EG sono state presentate sufficienti informazioni cliniche.

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