

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mutabon Ansiolitico 4 mg + 10 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: perfenazina 4 mg + amitriptilina cloridrato 10 mg.

Eccipiente con effetti noti:

lattosio, giallo tramonto E-110 lacca di alluminio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite con film.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Mutabon Ansiolitico è indicato nel trattamento di vari disturbi mentali, sia reattivi sia endogeni, caratterizzati dalla coesistenza di ansia, tensione ed agitazione con depressione.

Mutabon Ansiolitico trova applicazione in molte indicazioni in cui la semplice ansia è associata a sintomi relativamente scarsi o lievi di depressione, quali si osservano nella pratica medica quotidiana.

Mutabon Ansiolitico si dimostra efficace nei pazienti con grave insonnia associata ad ansia e depressione.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

Il dosaggio di Mutabon Ansiolitico deve essere individualizzato secondo il particolare disturbo da trattare, la durata e la gravità della malattia e la risposta del paziente.

Di solito è sufficiente una compressa di Mutabon Ansiolitico 3-4 volte al giorno; generalmente sono necessari diversi giorni di trattamento per apprezzare in pieno l'attività terapeutica del preparato.

Occorre tener presente che l'azione tranquillante si manifesta più rapidamente (2 o 3 giorni) di quella antidepressiva (1 settimana o più); pertanto i sintomi di tensione e di ansietà scompaiono assai prima della sintomatologia depressiva.

Per raggiungere un effetto completo occorrerà continuare il trattamento per diverse settimane; una volta ottenuto il controllo dei sintomi, il medico potrà gradualmente ridurre il dosaggio fino a stabilire la posologia individuale di mantenimento. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Nei casi di insonnia persistente può essere consigliabile, specie nei primi giorni di terapia, somministrare una o due compresse di Mutabon Ansiolitico la sera mezz'ora prima di coricarsi e le rimanenti compresse durante la giornata.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Ansiolitico in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

#### *Anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione della posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sono stati riferiti casi di allergenicità crociata con altri farmaci a struttura chimica analoga. Glaucoma, aumento della pressione endo-oculare, ipertrofia prostatica, ritenzione urinaria sospetta o accertata, miastenia grave, discrasia ematica, depressione del midollo osseo o danno epatico.

La somministrazione di Mutabon Ansiolitico è controindicata in associazione a farmaci depressivi del S.N.C. (barbiturici, alcool etilico, narcotici, analgesici, antistaminici).

Negli stati comatosi o di grave ottundimento e nei gravi stati di depressione.

Turbe della emopoiesi (evitare pertanto la somministrazione contemporanea di farmaci potenzialmente leucopenizzanti).

In pazienti con danno cerebrale sottocorticale presunto o accertato, con o senza danno ipotalamico, in quanto in tali pazienti può insorgere una reazione ipertermica con temperature superiori ai 40°C, talvolta non fino a 14 o 16 ore dalla somministrazione del farmaco. Utili per il trattamento di tale reazione sono l'impacco di ghiaccio su tutto il corpo e la somministrazione di antipiretici.

Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento.

Onde evitare manifestazioni anche gravi, crisi iperpiretiche fino alle convulsioni, al coma ed all'exitus, il prodotto non deve essere somministrato in associazione con gli IMAO, nè prima che siano trascorse almeno 2 settimane dall'interruzione di un trattamento precedente con detti farmaci, per permettere la scomparsa degli effetti degli IMAO ed ogni possibile potenziamento.

Amitriptilina cloridrato non è consigliata nel corso della fase acuta di ripresa dopo infarto del miocardio.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché le fenotiazine e gli antidepressivi triciclici influiscono su molte funzioni organiche, il loro uso sicuro ed efficace richiede un pretrattamento e periodici test di laboratorio, soprattutto durante trattamenti ad alte dosi o prolungati. Periodicamente devono essere controllate la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se c'è il sospetto che il farmaco induca effetti cardiovascolari, deve essere fatto un elettrocardiogramma. Se compaiono anomalie nei test di funzionalità epatica o renale, il trattamento con Mutabon Ansiolitico deve essere interrotto.

La possibilità di suicidio in pazienti depressi continua durante il trattamento fino a che non si verifichi una significativa remissione dei sintomi. Pazienti con tendenze suicide non devono avere accesso a grandi quantità di Mutabon Ansiolitico.

Nei pazienti trattati con neurolettici si può sviluppare discinesia tardiva. I pazienti più anziani sono maggiormente a rischio della malattia. Sia il rischio di sviluppare la sindrome che la possibilità che essa divenga irreversibile aumentano con la durata del trattamento e con la dose totale cumulativa di neurolettici somministrata al paziente. Comunque, sebbene meno frequentemente, la sindrome può svilupparsi anche dopo periodi relativamente brevi di terapia con basse dosi.

Se il trattamento neurolettico viene eliminato, la discinesia tardiva può avere una remissione, parziale o completa. Il trattamento neurolettico di per sé può comunque sopprimere (o eliminare parzialmente) i segni e i sintomi della sindrome, e pertanto mascherare l'avanzare della malattia. Nei pazienti che necessitano di un trattamento cronico, occorre prevedere la dose più bassa e la durata più breve del trattamento utili a produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di continuare con il trattamento deve essere periodicamente valutata.

Se in un paziente appaiono i segni e i sintomi della discinesia tardiva, si deve considerare di sospendere il farmaco. Comunque, alcuni pazienti possono necessitare del trattamento anche in presenza della sindrome.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato sindrome neurolettica maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della sindrome neurolettica maligna consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

In generale, occorre osservare le stesse precauzioni che si seguono durante la somministrazione singola dei due componenti.

La perfenazina può abbassare la soglia delle convulsioni in soggetti predisposti. Deve essere utilizzata con prudenza in situazioni di astinenza da alcool e in soggetti con patologia convulsiva. Se il paziente è in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, può essere necessario un aumento della dose di tali farmaci quando vengono utilizzati unitamente a Mutabon Ansiolitico.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Ansiolitico in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

#### **Perfenazina**

Come per tutti i derivati della fenotiazina, la perfenazina non deve essere utilizzata indiscriminatamente. Alcuni degli effetti indesiderati della perfenazina tendono a comparire più frequentemente quando vengono somministrate dosi elevate. Comunque, come con altre fenotiazine, i pazienti trattati con perfenazina devono essere mantenuti sotto stretto controllo. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Particolare attenzione va posta nel somministrare la perfenazina a pazienti affetti da feocromocitoma o da insufficienza mitralica, per gli eventuali effetti ipotensivi che si possono verificare, controllabili peraltro con noradrenalina. L'effetto antiemetico della perfenazina può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di affezioni come l'ostruzione intestinale, la sindrome di Reye, i tumori cerebrali o altre encefalopatie.

Poiché la perfenazina determina un aumento del livello plasmatico della prolattina, i prodotti contenenti fenotiazine devono essere usati con opportuna attenzione nelle donne con neoplasia mammaria.

Durante la fase post-operatoria in pochi pazienti in trattamento con fenotiazine si è verificata aspirazione di vomito. Anche se non è stata stabilita una relazione causale, questa possibile evenienza deve essere tenuta in considerazione durante la gestione post-operatoria.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico che ricevono alte dosi di perfenazina, devono essere attentamente controllati per la possibile comparsa di fenomeni di ipotensione. Inoltre, può rendersi necessaria la riduzione delle quantità di anestetici o sedativi del sistema nervoso centrale (SNC).

Usare con cautela in soggetti esposti a temperature troppo alte o troppo basse in quanto le fenotiazine possono compromettere gli ordinari meccanismi di termoregolazione.

Un significativo aumento della temperatura corporea, non spiegabile altrimenti, può suggerire un'intolleranza alla perfenazina; in tal caso, interrompere la terapia.

Poiché sono state riportate reazioni di ipersensibilità alle fenotiazine, i pazienti in trattamento con questi farmaci devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare.

Periodicamente devono essere controllati la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se insorgono discrasie ematiche o anomalie nei valori di funzionalità epatica, il trattamento deve essere interrotto. Se i valori dell'azotemia (BUN) divenissero anormali, il trattamento deve essere interrotto. L'utilizzo di derivati della fenotiazina in pazienti con diminuita funzionalità renale deve essere intrapreso con cautela.

La perfenazina può aumentare lo stato di rigidità muscolare in individui predisposti o già affetti da morbo di Parkinson o da forme Parkinson-simili, o da altri disturbi motori.

La condotta della terapia deve essere improntata a particolare cautela in tutti i casi seguenti e cioè: in soggetti con anamnesi di epilessia o di fatti convulsivi, nei pazienti in astinenza da alcool, nei cardiopazienti specie se anziani, nell'arteriosclerosi cerebrale, nei pazienti con una storia di ritenzione urinaria o di ostruzione intestinale o di stenosi pilorica, nei nefro od epatopazienti gravi, negli ipertiroidei e in coloro che sono in corso di trattamento con ormoni tiroidei, nei soggetti esposti ad alte temperature, nei pazienti con danno respiratorio, dovuto a infezioni polmonari acute o a disturbi respiratori cronici, come asma grave o enfisema.

Deve essere evitato l'uso di alcool, in quanto potrebbe potenziare gli effetti del farmaco, compresa ipotensione. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare nei pazienti che fanno abuso di alcool.

Nei pazienti in terapia a lungo termine, devono essere presi in considerazione il possibile verificarsi di danno epatico, di depositi corneali o lenticolari, di alterazioni alla retina e di discinesia irreversibile (vedere per quest'ultima lo specifico paragrafo "4.8 Effetti indesiderati").

I pazienti devono essere attentamente controllati per quanto riguarda gli effetti ematologici, specialmente fra la quarta e la decima settimana di terapia, per la comparsa improvvisa di mal di gola o di altri segni di infezione. Se la conta dei globuli bianchi diminuisce e la conta differenziale mostra una significativa diminuzione dei granulociti, il farmaco deve essere interrotto e deve essere iniziata un'appropriata terapia. Tuttavia, un leggero abbassamento dei globuli bianchi non è di per sé indicativo per l'interruzione del trattamento.

Poiché sono stati riferiti casi di fotosensibilità, si deve evitare l'esposizione al sole durante il trattamento con fenotiazine.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per gli altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Mutabon Ansiolitico deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke. Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento QT.

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con "Mutabon Ansiolitico" e devono essere intraprese opportune misure preventive.

### **Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza**

Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.

“Mutabon Ansiolitico” non è autorizzato per il trattamento di disturbi comportamentali correlati a demenza.

### **Amitriptilina cloridrato**

Nei pazienti sottoposti a trattamento con un inibitore delle monoaminoossidasi, si raccomanda un intervallo di due settimane o più tra l'interruzione della somministrazione dell'inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con Mutabon Ansiolitico compresse al fine di permettere la guarigione dagli effetti dell'inibitore delle MAO ed evitarne un possibile potenziamento. Il trattamento con Mutabon Ansiolitico compresse dovrebbe iniziare con cautela in tali pazienti, con un graduale aumento della dose fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Monitorare attentamente i pazienti con disturbi cardiovascolari nel corso di terapia con Mutabon Ansiolitico. I farmaci antidepressivi triciclici agiscono in modo marcato sul sistema cardiovascolare, anche a dosi terapeutiche. Tali farmaci, tra cui amitriptilina cloridrato, hanno provocato aritmie, tachicardia sinusale e prolungamento dei tempi di conduzione, particolarmente se somministrati ad alte dosi. Infarto del miocardio e ictus sono stati riportati con farmaci di questa categoria.

A causa dell'attività anticolinergica dell'amitriptilina cloridrato, Mutabon Ansiolitico compresse deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ed aumentata pressione endoculare nonché nei pazienti con ritenzione urinaria presente o anticipata. Anche dosi usuali possono provocare nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso gravi incrementi della pressione endoculare.

Un severo controllo è necessario durante la somministrazione di amitriptilina cloridrato a pazienti ipertiroidei ovvero a soggetti sottoposti a trattamento con farmaci tiroidei.

Nelle psicosi maniaco-depressive, i pazienti depressi possono passare alla fase maniacale se trattati con un agente antidepressivo triciclico. I pazienti con sintomatologia paranoide possono manifestare un eccesso di tali sintomi. L'azione tranquillante di Mutabon Ansiolitico compresse può ridurre la possibilità di comparsa di questo effetto.

Sono stati riportati sia innalzamenti che abbassamenti dei livelli di zucchero nel sangue.

Il rischio della elettroshockterapia può essere incrementato dalla concomitante somministrazione di amitriptilina cloridrato. Tale trattamento concomitante dovrebbe essere limitato a pazienti per i quali esso è ritenuto assolutamente essenziale.

Se possibile, interrompere la terapia con Mutabon Ansiolitico compresse alcuni giorni prima di un intervento di chirurgia elettiva.

Mutabon Ansiolitico non deve essere somministrato contemporaneamente alla guanetidina o a composti ad azione simile, poiché l'amitriptilina, come altri antidepressivi triciclici, può bloccare l'effetto antipertensivo di questi farmaci. Se si instaura ipotensione, non si deve somministrare epinefrina (adrenalina) poiché la sua azione è bloccata e parzialmente invertita dalla perfenazina. Se occorre un vasopressore, può essere utilizzata la norepinefrina. Ipotensione acuta grave si è verificata con l'uso delle fenotiazine ed in particolare più facilmente in pazienti con insufficienza mitralica o feocromocitoma. In pazienti con feocromocitoma può insorgere ipertensione di rimbalzo.

## Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Mutabon Ansiolitico e medicinali contenenti buprenorfina può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con farmaci contenenti buprenorfina, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

**ABUSO E DIPENDENZA DAL FARMACO:** Generalmente, le fenotiazine, perfenazina inclusa, non provocano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito dell'improvvisa interruzione di una terapia ad alto dosaggio, sono stati riferiti gastrite, nausea, vomito, vertigini, tremori ed iperattività motoria. Studi suggeriscono che tali sintomi possono essere ridotti con la somministrazione continuata di agenti antiparkinson per alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento con le fenotiazine.

L'utilità dell'amitriptilina nel trattamento della depressione è stata ampiamente dimostrata; tuttavia, si dovrebbe comprendere che l'abuso di amitriptilina tra i tossico-dipendenti non è raro.

L'improvvisa interruzione della terapia con antidepressivi triciclici a dosi elevate può provocare sintomi a cascata, tra cui malessere, brividi, corizza, dolore muscolare, cefalea, nausea, vomito, ansia, instabilità, capogiri e acatisia. Questi sintomi non sono indicativi di assuefazione.

## **IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO**

### Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Mutabon Ansiolitico è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto

con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Nel periodo post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie. Si raccomanda prudenza nei pazienti con bradicardia significativa, insufficienza cardiaca non compensata o nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT. I disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesiemia) sono noti come condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti.**

Il medicinale contiene **lattosio**, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Mutabon Ansiolitico contiene colorante Giallo tramonto (E-110) che può causare reazioni allergiche.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Perfenazina**

La somministrazione concomitante di fenotiazine può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale (SNC) di oppiacei, barbiturici o altri sedativi, antistaminici, anestetici, tranquillanti, alcool (etanolo) e meperidina (e di altri analgesici oppiacei), per cui può essere necessaria una riduzione delle dosi di questi agenti e bisogna evitare sovradosaggio. Analogamente, l'uso concomitante di questi prodotti può potenziare le fenotiazine.

L'associazione con altri psicofarmaci, con anticolinergici o simpaticomimetici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico, onde evitare effetti indesiderabili da interazione.

Usare con cautela in pazienti trattati con atropina o farmaci simili a causa di effetti additivi anticolinergici ed anche in pazienti che saranno esposti a temperature elevate o insetticidi fosforo organici.

L'uso di alcool deve essere evitato poiché si possono avere effetti additivi e ipotensione. I pazienti devono essere avvertiti che possono essere più sensibili all'alcool quando vengono trattati con Mutabon Ansiolitico. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare in pazienti che assumono alcool in modo eccessivo a causa del potenziamento degli effetti del farmaco.



Mutabon Ansiolitico va somministrato con cautela in concomitanza a terapia antiipertensiva con reserpina, guanetidina, metildopa, betabloccanti o composti simili. L'eventuale comparsa di ipotensione può essere controllata con noradrenalina (non adrenalina, in quanto la sua attività è antagonizzata dalla perfenazina).

La somministrazione contemporanea di cimetidina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina ed i relativi effetti anticolinergici.

Se il paziente è in trattamento con anticonvulsivanti può essere richiesta una dose maggiore di questi farmaci in concomitanza alla somministrazione di perfenazina.

Occorre usare cautela in caso di somministrazione concomitante di perfenazina e fenitoina.

Gli antipsicotici possono provocare un aumento o una diminuzione dei livelli sierici di fenitoina.

I barbiturici possono ridurre i livelli plasmatici delle fenotiazine e le fenotiazine possono ridurre i livelli dei barbiturici.

I livelli plasmatici di propranololo (farmaco bloccante i recettori beta-adrenergici) e delle fenotiazine sono entrambi aumentati se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

Gli antiacidi a base di sali di alluminio possono inibire l'assorbimento delle fenotiazine.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

### **Amitriptilina cloridrato**

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di farmaci antidepressivi triciclici e degli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) provoca reazioni simili ad un avvelenamento da atropina con conseguenti crisi iperpiretiche, convulsioni e morte. Questi effetti si sono solitamente verificati a seguito di sovradosaggio o somministrazione parenterale di entrambi i farmaci. A seguito della somministrazione per via orale dei due farmaci a dosaggio terapeutico sono stati riferiti iperpiressia non fatale, ipertensione, tachicardia, confusione e convulsioni.

La somministrazione concomitante di cimetidina e antidepressivi triciclici può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi ultimi. Gravi sintomi anticolinergici sono stati associati ad elevati livelli di antidepressivi triciclici nel siero. Quando il trattamento con tale componente è stato introdotto in pazienti che già assumevano cimetidina, si sono osservate concentrazioni sieriche stabili (steady-state) più elevate di quanto atteso. Diversamente, valori minori delle concentrazioni sieriche steady-state di antidepressivi triciclici sono stati riportati all'interruzione del trattamento con cimetidina. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose.

L'uso concomitante di amitriptilina e anticolinergici o amine simpaticomimetiche, tra cui epinefrina associata ad anestetici locali, può incrementare l'attività dell'amitriptilina o dell'amina simpaticomimetica. Occorre uno stretto monitoraggio del paziente e un attento aggiustamento del dosaggio. Gli accentuati effetti pressori e cardiaci dei simpaticomimetici possono essere fatali.

La combinazione con elevate dosi di etcorvinolo dovrebbe essere impiegata con cautela in quanto in pazienti sottoposti a trattamento con tale associazione di farmaci è stata riferita la comparsa di delirio transitorio.

Il trattamento concomitante con amitriptilina ed elettroshock-terapia può aumentare i pericoli di tale trattamento che deve essere limitato ai soli pazienti per i quali sia assolutamente indispensabile.

La combinazione di amitriptilina e guanetidina può antagonizzare l'effetto antipertensivo della guanetidina. I farmaci triciclici bloccano l'uptake dei neuroni adrenergici della guanetidina e dei composti con effetto simile. Sarà necessario un aggiustamento della dose della guanetidina o del farmaco triciclico. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di Mutabon compresse e guanetidina o composti con effetto simile. Ove possibile, viene richiesto un controllo dell'ipertensione prima di iniziare il trattamento con farmaci antidepressivi ed è necessario verificare settimanalmente la pressione sanguigna nel corso del primo mese di tale trattamento.

L'impiego concomitante di amitriptilina, anticolinergici o antistaminici può potenziarne gli effetti anticolinergici. L'aumentata attività anticolinergica può causare ileo paralitico o offuscamento della vista e può influire sulla pressione endoculare dei pazienti con glaucoma.

L'uso concomitante di amitriptilina e agenti con azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), quali alcool, barbiturici, sedativi o analgesici oppiacei, può potenziare gli effetti depressori sul SNC, tra cui la depressione respiratoria. L'assunzione concomitante di amitriptilina e diazepam risulta in un aumento dell'emivita e dei livelli plasmatici costanti dell'amitriptilina. Questa interazione varia in modo molto importante tra i vari soggetti.

L'uso concomitante di amitriptilina e reserpina può antagonizzare gli effetti della reserpina.

L'uso concomitante di amitriptilina ed anticonvulsivanti può ridurre il controllo effettivo delle convulsioni nei pazienti epilettici.

Sembra che gli agenti triciclici possano agire da deboli induttori del metabolismo del farmaco.

Gli effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici possono rallentare la motilità gastrointestinale in modo tale da interferire con l'assorbimento di vari altri farmaci. Inoltre, il ritardato transito dallo stomaco può risultare nella inattivazione di farmaci quali levodopa e fenilbutazone.

Poiché sodio valproato e valpromide possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina, si raccomanda un monitoraggio clinico.

Mutabon Ansiolitico e medicinali contenenti buprenorfina

Mutabon Ansiolitico deve essere usato con cautela se somministrato insieme a medicinali contenenti buprenorfina in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

### **Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450 2D6**

L'attività biochimica dell'isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisoquina idrossilasi) che metabolizza il farmaco è ridotta in un sottogruppo della popolazione caucasica (circa il 7-10% della popolazione caucasica è composta da soggetti detti "scarsi metabolizzatori"); non sono tuttavia disponibili stime affidabili sulla prevalenza della ridotta attività dell'isoenzima P450 2D6 nelle

popolazioni asiatiche, africane e altre. Gli “scarsi metabolizzatori” presentano concentrazioni plasmatiche di antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants, TCA) più elevate di quanto atteso, dopo somministrazione di dosaggi usuali. A seconda della frazione del farmaco metabolizzata dal P450 2D6, l'aumento della concentrazione plasmatica può essere minimo o abbastanza elevato (pari a 8 volte l'aumento dell'AUC plasmatica dell'antidepressivo triciclico). In uno studio su 45 pazienti anziani affetti da demenza e trattati con perfenazina, i 5 pazienti identificati in modo prospettico come “scarsi metabolizzatori” di P450 2D6 hanno presentato effetti collaterali significativamente maggiori nel corso dei primi 10 giorni di trattamento rispetto ai 40 “forti metabolizzatori”; dopo tale periodo, i gruppi hanno teso a convergere. La fenotipizzazione prospettica dei pazienti anziani prima del trattamento neurolettico permette di identificare i soggetti a rischio di eventi avversi.

Inoltre, alcuni farmaci inibiscono l'attività di questo isoenzima e rendono i soggetti metabolizzatori normali simili agli scarsi metabolizzatori. Un individuo stabile ad un dato dosaggio di TCA può sviluppare una fortissima tossicità se viene sottoposto a terapia concomitante con uno di detti farmaci inibitori. I farmaci inibitori del citocromo P450 2D6 ne comprendono alcuni che non vengono metabolizzati dall'enzima (chinidina, cimetidina) e molti che sono dei substrati del P450 2D6 (molti altri antidepressivi, le fenotiazine e gli antiaritmici di tipo 1C propafenone e flecainide). Tutti gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, la sertralina e la paroxetina, e gli inibitori moderati della ricaptazione (SNRI, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), come la duloxetina, inibiscono il P450 2D6, ma l'ampiezza di tale inibizione può variare. La misura in cui le interazioni dei TCA con gli SSRI e la duloxetina (SNRI) potrebbero porre problemi clinici dipende dal grado di inibizione e dalla farmacocinetica del SSRI coinvolto e della duloxetina. Ciononostante, occorre cautela nella somministrazione combinata di TCA e qualsiasi SSRI, o di duloxetina (SNRI), e anche nel passaggio da una categoria di farmaci all'altra. Particolarmente importante il fatto che debba trascorrere un tempo sufficiente prima di iniziare il trattamento con TCA in un paziente che abbia interrotto l'assunzione di fluoxetina: ciò a causa della lunga emivita del metabolita parente e attivo (possono essere necessarie almeno 5 settimane).

L'uso concomitante di antidepressivi triciclici e farmaci che possono inibire il citocromo P450 2D6 può richiedere dosi inferiori a quelle comunemente prescritte sia per gli antidepressivi triciclici che per gli altri farmaci. Inoltre, laddove uno di questi altri farmaci viene eliminato dalla combinazione terapeutica, potrà essere richiesta una dose maggiore di antidepressivo triciclico. E' auspicabile monitorare i livelli plasmatici dei TCA quando questi vengono somministrati insieme ad un altro farmaco noto per essere un inibitore del P450 2D6 (vedere anche Farmacologia clinica).

**INTERAZIONI TRA FARMACO E TEST DI LABORATORIO:** I metaboliti urinari delle fenotiazine possono rendere le urine scure, dando risultati falso-positivi per urobilinogeno, amilasi, uroporfirine, porfobilinogeni e acido 5-idrossi-indolacetico.

I pazienti che ricevono dosi terapeutiche di fenotiazine possono presentare alterazioni elettrocardiografiche, come un allungamento dell'intervallo QT accompagnato da un ampliamento, smussamento e da una incisione dell'onda

T. A dosi più elevate si possono verificare un abbassamento e l'inversione dell'onda T.

La principale alterazione elettrocardiografica osservata con amitriptilina consiste nell'appiattimento o nell'inversione delle onde T. A seguito di sovradosaggio si osservano ampliamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, nonché segmenti ST e onde T anomali.

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva e produrre quadri elettroencefalografici anomali.

La perfenazina può aumentare i livelli di iodio legati alle proteine plasmatiche senza causare tirotossicosi clinica.

Poiché le fenotiazine possono causare una diminuzione della secrezione adrenocorticoide come conseguenza di un diminuito rilascio di corticotropina, la perfenazina può interferire con il test al metirapone di funzionalità ipotalamo-ipofisaria.

Nelle pazienti in trattamento con fenotiazine il test di gravidanza effettuato sulle urine può fornire risultati sia falsi positivi che falsi negativi.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Mutabon Ansiolitico compresse dovrebbe essere utilizzato nel corso della gravidanza, accertata o presunta, e nel corso dell'allattamento, solo se i benefici potenziali per la madre giustificano i rischi potenziali per il feto od il bambino.

##### Gravidanza

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso Mutabon Ansiolitico durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

##### Allattamento

La perfenazina viene escreta rapidamente nel latte materno e potrebbe causare effetti indesiderati nel neonato allattato al seno. L'amitriptilina è stata misurata nel latte umano. La sicurezza di impiego di Mutabon Ansiolitico nel corso dell'allattamento non è stata stabilita; quindi, nel somministrare il farmaco alle madri che allattano è necessario valutare i possibili benefici rispetto ai possibili rischi per la madre ed il bambino.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante la terapia con Mutabon Ansiolitico, i soggetti addetti a macchinari o alla guida di veicoli devono usare prudenza, poiché il prodotto può indurre variazioni del tempo di reazione.

## 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di Mutabon Ansiolitico sono gli stessi dei suoi componenti, perfenazina e amitriptilina cloridrato. Non sono stati riferiti effetti dovuti unicamente alla loro associazione in Mutabon Ansiolitico.

### **Perfenazina**

Non tutti gli eventi avversi riportati di seguito sono stati riferiti con l'uso di perfenazina; tuttavia, a causa delle analogie farmacologiche tra i vari derivati delle fenotiazine è necessario considerarli singolarmente. Con il gruppo delle piperazine (a cui appartiene la perfenazina) i sintomi più comuni sono quelli extrapiramidali mentre altri sono meno frequenti (ad esempio, sedazione, ittero, discrasia ematica, convulsioni ed effetti sul sistema nervoso autonomo).

### Patologie del Sistema nervoso

Reazioni extrapiramidali: opistotono, trisma, torcicollo, torcicollo spastico, dolore e intorpidimento agli arti, irrequietezza motoria, crisi oculogire, iperriflessia, distonia, inclusi protrusione, alterazione del colore, dolore e arrotolamento della lingua, spasmo tonico dei muscoli masticatori, senso di costrizione alla gola, dizione confusa, disfagia, impossibilità a star seduti, discinesia, parkinsonismo e atassia. La loro incidenza e gravità di norma aumenta con l'aumento del dosaggio, ma vi è una considerevole variazione individuale nella tendenza a sviluppare tali sintomi. I sintomi extrapiramidali possono solitamente essere controllati con l'uso concomitante di agenti anti-parkinsoniani, quali benztropina mesilato, e/o con la riduzione del dosaggio. Tuttavia, in alcuni casi le reazioni extrapiramidali possono persistere dopo l'interruzione del trattamento con perfenazina.

### Discinesia persistente tardiva

Come con tutti gli agenti antipsicotici, la discinesia tardiva può comparire in alcuni pazienti in terapia a lungo termine ovvero può insorgere dopo l'interruzione del trattamento. Sebbene il rischio sembri maggiore negli anziani, specialmente nelle donne, trattati con alte dosi di farmaco, tale fenomeno può anche verificarsi in pazienti di ambo i sessi e nei bambini. I sintomi sono persistenti ed in alcuni pazienti sembrano irreversibili. Non sono note terapie efficaci per la discinesia tardiva: i farmaci anti-parkinson normalmente non alleviano i sintomi di tale sindrome. Sebbene molto meno comunemente che con l'uso prolungato, questa sindrome può svilupparsi dopo periodi di trattamento relativamente brevi e a basse dosi. Qualora insorgessero questi sintomi, si suggerisce di interrompere il trattamento con tutti gli agenti antipsicotici. La sindrome potrebbe venire nascosta qualora fosse necessario istituire nuovamente il trattamento, aumentare il dosaggio o passare ad un altro agente antipsicotico. Lievi movimenti vermicolari della lingua possono essere un segno precoce della sindrome. Interrompendo il trattamento in questo momento, la sindrome completa potrebbe non svilupparsi.

### Altri effetti sul sistema nervoso

Edema cerebrale; anomalie delle proteine del fluido cerebrospinale; attacchi convulsivi, particolarmente in pazienti con anomalie dell'EEG o con storia di tali disturbi, e cefalea.

In pazienti trattati con farmaci neurolettici è stata segnalata sindrome neurolettica maligna (SNM). E' una sindrome relativamente non comune, potenzialmente letale, caratterizzata da grave disfunzione extrapiramidale, accompagnata da rigidità ed eventualmente stupor o coma, ipertermia e disturbi autonomi, tra cui effetti cardiovascolari (polso irregolare, tachicardia). Non esiste alcun trattamento specifico; la somministrazione del farmaco neurolettico dovrebbe essere interrotta immediatamente e si dovrebbe iniziare un trattamento di supporto intensivo idoneo. Se dopo la guarigione dalla SNM per il paziente è richiesto un trattamento con farmaci antipsicotici, è consigliabile un monitoraggio cautelativo, in quanto la SNM potrebbe ripresentarsi.

Può subentrare sonnolenza, soprattutto nel corso della prima o seconda settimana di trattamento; dopo di che, solitamente, tale disturbo scompare. Gli effetti ipnotici sembrano essere minimi, specialmente in pazienti cui è permesso rimanere attivi.

#### Eventi avversi a livello comportamentale

Aggravamento paradossale di sintomi psicotici, stati simil-catatonici, reazioni paranoiche, letargia, eccitamento paradossale, irrequietezza, iperattività, confusione notturna, sogni bizzarri e insonnia. Iperriflessia è stata riferita nel neonato quando una fenotiazina è stata somministrata nel corso della gravidanza.

#### Effetti del sistema autonomo

Occasionalmente secchezza delle fauci o salivazione, nausea, vomito, ritenzione gastrica, diarrea, anoressia, stipsi, stitichezza ostinata, fecaloma, ritenzione urinaria, frequente bisogno di urinare o incontinenza, paralisi della vescica, poliuria, congestione nasale, pallore, miosi, midriasi, visione offuscata, glaucoma, sudorazione, ipertensione, ipotensione e alterata frequenza del polso. Significativi effetti autonomi sono risultati poco frequenti in pazienti trattati con meno di 24 mg di perfenazina al giorno.

A seguito di terapia con fenotiazina può occasionalmente verificarsi ileo adinamico che, se grave, può causare complicanze e decesso. Ciò è particolarmente preoccupante nei pazienti psichiatrici che possono non richiedere spontaneamente di essere trattati per tale condizione.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Si possono verificare orticaria, eritema, eczema, dermatite esfoliativa, prurito, fotosensibilità, asma, febbre, reazioni anafilattoidi ed edema della laringe. Edema angioneurotico e dermatite da contatto sono stati riferiti nel personale infermieristico che ha somministrato le fenotiazine. In casi estremamente rari, l'idiosincrasia individuale ovvero l'ipersensibilità alle fenotiazine hanno causato edema cerebrale, collasso circolatorio e decesso.

#### Patologie endocrine

Lattazione, galattorrea, moderato ingrossamento mammario nelle donne e ginecomastia negli uomini dopo dosi elevate, disturbi del ciclo mestruale, amenorrea, alterazioni della libido, inibizione dell'eiaculazione, falsi positivi nei test di gravidanza, iperglicemia, ipoglicemia, glicosuria, sindrome della secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH).

### Patologie cardiovascolari

Ipotensione posturale, tachicardia (specialmente con improvviso marcato aumento del dosaggio), bradicardia, arresto cardiaco, svenimento e capogiri. Talvolta l'effetto ipotensivo può provocare una condizione simile allo shock. Alterazioni non specifiche (effetto simil-chinidnico), solitamente reversibili, dell'ECG sono state osservate in alcuni pazienti sottoposti a trattamento con tranquillanti fenotiazinici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

In pazienti sottoposti a trattamento con fenotiazine è stata occasionalmente riferita morte improvvisa. In alcuni casi, il decesso era dovuto apparentemente ad arresto cardiaco; in altri, la causa sembrava essere asfissia dovuta ad insufficienza del riflesso della tosse. In alcuni pazienti non è stato possibile determinare la causa di morte né stabilire se la morte fosse da attribuire alla fenotiazina.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Agranulocitosi, eosinofilia, leucopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica e pancitopenia. La maggior parte dei casi di agranulocitosi sono avvenuti tra la quarta e la decima settimana di terapia.

### Patologie epatiche

Può insorgere danno epatico (stasi biliare). L'ittero - che compare solitamente tra la seconda e la quarta settimana di trattamento - è considerato come una reazione di ipersensibilità. L'incidenza è bassa. Il quadro clinico assomiglia a quello dell'epatite infettiva ma con le caratteristiche di laboratorio dell'ittero ostruttivo. E' solitamente reversibile; tuttavia è stato riportato ittero cronico.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (frequenza non nota. Vedere paragrafo 4.6).

### Altri effetti

Particolari fattori collegati alla terapia a lungo termine comprendono: pigmentazione cutanea, soprattutto nelle aree esposte; alterazioni oculari che consistono nel deposito di fine sostanza particellare nella cornea e nel cristallino e che, nei casi più gravi, arrivano a opacità del cristallino a forma stellare; cheratopatie epiteliali; alterazioni retiniche; retinopatia pigmentaria.

Sono stati osservati inoltre: edema periferico; effetto epinefrinico inverso; aumento della PBI non attribuibile ad un aumento della tiroxina; gonfiore parotideo (raro); iperpiressia; sindrome simile al lupus eritematoso sistemico; aumento dell'appetito e del peso; polifagia; fotofobia; debolezza muscolare.

## **Amitriptilina cloridrato**

Sebbene con i farmaci antidepressivi, inclusa l'amitriptilina cloridrato, sia stata riferita l'attivazione di una schizofrenia latente, essa può essere evitata in

alcuni casi con Mutabon Ansiolitico, grazie all'effetto antipsicotico della perfenazina. Alcuni esempi di convulsioni epilettiformi sono stati riferiti in pazienti schizofrenici cronici nel corso di trattamento con amitriptilina cloridrato.

Con l'impiego di un antidepressivo triciclico si dovranno prendere in considerazione le seguenti reazioni avverse:

#### Patologie sistemiche

Rash, prurito, orticaria, fotosensibilizzazione, edema del volto e della lingua.

#### Effetti anticolinergici

Secchezza delle fauci, visione offuscata, disturbi dell'accomodazione, stipsi, ileo paralitico, ritenzione urinaria, dilatazione delle vie urinarie.

#### Patologie cardiovascolari

Ipotensione, ipertensione, tachicardia, palpitazioni, infarto del miocardio, aritmie, blocco cardiaco, ictus.

#### Patologie del sistema nervoso

Stati confusionali, disturbi della concentrazione, disorientamento, fissazioni, allucinazioni, eccitazione, nervosismo, ansia, agitazione, insonnia, incubi notturni, sordità, formicolio e parestesia alle estremità, neuropatia periferica, mancanza di coordinazione, atassia, tremori, convulsioni, alterazioni nell'EEG, sintomi extrapiramidali, tinnito.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### Patologie endocrine

Rigonfiamento dei testicoli e ginecomastia nel maschio, ingrossamento del seno e galattorrea nella femmina, aumentata o ridotta libido, innalzamento e abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue, sindrome dell'inappropriata secrezione di ADH.

#### Patologie gastrointestinali

Nausea, disturbi epigastrici, pirosi, vomito, anoressia, stomatite, alterazione del gusto, diarrea, ittero, rigonfiamento delle parotidi, lingua scura. Raramente si è avuta epatite (inclusi alterata funzionalità epatica e ittero).

#### Patologie del sistema emolinfopoietico

Depressione del midollo osseo, incluse agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, porpora, trombocitopenia.

#### Patologie dell'occhio

Frequenza "non nota": Secchezza dell'occhio.

#### Effetti legati alla classe terapeutica

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni o più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti in trattamento con SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a questo aumentato rischio non è noto.



## Esami diagnostici

Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (frequenza comune).

## Altri

Vertigini, debolezza, affaticamento, cefalea, aumento o perdita di peso, incrementata sudorazione, frequenza ad urinare, midriasi, sonnolenza, alopecia.

Sintomi da astinenza: la brusca sospensione del trattamento dopo somministrazione prolungata può produrre nausea, cefalea e malessere. Questi non sono indicativi di dipendenza.

## **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9. Sovradosaggio**

Con questa categoria di farmaci, il sovradosaggio può provocare la morte del paziente. L'ingestione di molteplici farmaci (alcol incluso) è comune nel sovradosaggio deliberato. Poiché il trattamento del sovradosaggio è complesso e mutevole, si raccomanda al medico di contattare un centro anti-veleni per ottenere informazioni aggiornate in merito. I segni ed i sintomi di tossicità si sviluppano rapidamente dopo una overdose; il controllo in ospedale è quindi richiesto al più presto.

### **Sintomi:**

Il sovradosaggio di Mutabon Ansiolitico può provocare uno qualsiasi degli eventi avversi elencati per la perfenazina o l'amitriptilina cloridrato.

Il sovradosaggio della perfenazina produce solitamente sintomi extrapiramidali, quali discinesia e distonia, come descritto tra gli eventi avversi; tuttavia, essi possono essere mascherati dagli effetti anticolinergici dell'amitriptilina. Altri sintomi possono includere stupore o coma.

Le manifestazioni cliniche dell'overdose da antidepressivi triciclici includono: disritmie cardiache, grave ipotensione, iponatremia, convulsioni e depressione del SNC, coma incluso. Alterazioni elettrocardiografiche, particolarmente nell'asse o nella profondità del QRS, sono indicatori clinicamente significativi della tossicità degli antidepressivi triciclici. I controlli post-immissione in commercio e la letteratura hanno segnalato casi di identificazione della sindrome di Brugada e pattern ECG di Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina. Altri segni di overdose possono comprendere: confusione, disturbi nella concentrazione, allucinazioni visive transitorie, dilatazione delle pupille, agitazione, riflessi iperattivi, stupore, sonnolenza, rigidità muscolare, vomito, ipotermia, iperpiressia o uno qualunque dei sintomi elencati tra gli eventi avversi

## **Trattamento:**

Generico: Eseguire un ECG ed iniziare immediatamente il monitoraggio cardiaco. Mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente, istituire una linea endovenosa ed iniziare una disinfezione gastrica. Sono necessarie almeno 6 ore di monitoraggio cardiaco e di osservazione di eventuali segni a carico del SNC o di depressione respiratoria, ipotensione, disritmie cardiache e/o blocco della conduzione e crisi epilettiche. Qualora dovessero verificarsi segni di tossicità in questo periodo di tempo, è richiesto un prolungamento del monitoraggio. Sono stati riportati casi di pazienti deceduti per disritmie fatali avvenute molto dopo il sovradosaggio; tali pazienti avevano evidenza clinica di avvelenamento significativo prima del decesso e la maggior parte di essi era stata sottoposta ad inadeguata disinfezione gastrointestinale. Il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco non dovrebbe guidare la gestione del paziente. Non vi sono antidoti specifici.

Disinfezione gastrointestinale: Tutti i pazienti nei quali si sospetti un sovradosaggio con antidepressivi triciclici dovrebbero essere sottoposti a disinfezione gastrointestinale. Essa dovrebbe comprendere la lavanda gastrica di largo volume seguita dalla somministrazione di carbone attivo. In caso di alterato stato di coscienza, garantire la pervietà delle vie aeree prima della lavanda. L'emese è controindicata a causa della possibilità di convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale, o reazione distonica della testa o del collo con conseguente aspirazione.

Sistema cardiovascolare: Una durata massima del tracciato QRS delle estremità  $\geq 0,10$  secondi può essere l'indicazione migliore della gravità del sovradosaggio. Sodio bicarbonato per via endovenosa dovrebbe essere somministrato per mantenere il pH sierico nel range compreso tra 7,45 e 7,55. Se la risposta del pH fosse inadeguata, è possibile ricorrere all'iperventilazione. L'uso contemporaneo di iperventilazione e sodio bicarbonato dovrebbe avvenire con estrema cautela, con frequente monitoraggio del pH. Non sono auspicabili valori di pH  $> 7,60$  o di  $pCO_2 < 20$  mmHg. Disritmie che non rispondono alla terapia con sodio bicarbonato/iperventilazione possono reagire a lidocaina, bretilio o fenitoina. Agenti antiaritmici di tipo 1A e 1C sono generalmente controindicati (ad esempio, chinidina, disopiramide e procainamide).

In rari casi, l'emoperfusione può essere benefica nell'instabilità cardiovascolare refrattaria in pazienti con tossicità acuta. Tuttavia, l'emodialisi, la dialisi peritoneale, le trasfusioni e la diuresi forzata sono state generalmente riferite come inefficaci nell'avvelenamento da antidepressivi triciclici.

Sistema nervoso centrale (SNC): Nei pazienti con depressione del SNC, si consiglia l'intubazione precoce a causa del potenziale rapido deterioramento delle condizioni. Le convulsioni possono essere controllate con benzodiazepine o, se queste fossero inefficaci, con altri anticonvulsivanti (ad esempio, fenobarbital, fenitoina). La fisostigmina non è raccomandata tranne che per il trattamento di sintomi mortali che non hanno reagito ad altre terapie, e unicamente dopo consulto con un centro anti-veleni.

Follow-up psichiatrico: Poiché il sovradosaggio è spesso deliberato, i pazienti possono tentare il suicidio con altri mezzi nel corso della fase di recupero. Sarà appropriato un sostegno psichiatrico.

*Popolazione pediatrica:* i principi della gestione di un sovradosaggio nei bambini e negli adulti sono simili. Si raccomanda vivamente al medico di contattare il locale centro anti-veleni per il trattamento specifico in età pediatrica. Anche se Mutabon Ansiolitico non è indicato nei bambini, si può verificare una ingestione accidentale.

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può comportare gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi convulsive, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue e iponatremia.

## **5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicolettici, codice ATC: N06CA01.

Mutabon Ansiolitico combina le proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche di perfenazina, con l'attività antidepressiva dell'amitriptilina.

La perfenazina svolge azioni a tutti i livelli del sistema nervoso centrale, particolarmente a livello dell'ipotalamo e dimostra proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche.

Amitriptilina cloridrato presenta 3 azioni farmacologiche maggiori: sedazione, attività anticolinergica, e blocco del re-uptake delle amine simpaticomimetiche rilasciato nello spazio sinaptico.

Quest'ultima azione è considerata più pertinente nel sollievo della depressione, sebbene il meccanismo preciso della attività antidepressiva clinica non sia conosciuta.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### **Perfenazina:**

##### Assorbimento

Le fenotiazine sono prontamente assorbite dal tratto gastrointestinale e dai siti parenterali.

Dal 60% al 70% di una dose somministrata per via orale viene rimossa rapidamente dal circolo portale e la circolazione enteroepatica è molto attiva.

Ciò dà origine a meno farmaco immodificato in circolo, in confronto a quanto accade dopo una somministrazione parenterale.

##### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, le fenotiazine sono distribuite rapidamente nei tessuti. I farmaci sono molto lipofili e legati in misura elevata a membrane e proteine.

Concentrazioni elevate di farmaco immodificato sono riscontrate nel cervello, mentre i metaboliti predominano in polmoni, fegato, rene e milza.

##### Biotrasformazione

Le fenotiazine sono metabolizzate principalmente a livello epatico, attraverso meccanismi di ossidazione, idrossilazione, demetilazione, formazione di sulfossido e coniugazione con acido glucuronico. La farmacocinetica della perfenazina varia con l'idrossilazione della debrisoquina che è mediata dal citocromo P450 2D6 (CYP 2D6) ed è quindi soggetta a polimorfismo - ossia, il 7-10% della popolazione caucasica ed una bassa percentuale di asiatici hanno scarsa o nessuna attività e sono denominati "scarsi metabolizzatori". I soggetti "scarsi metabolizzatori" del CYP 2D6 metabolizzano la perfenazina più lentamente e presenteranno concentrazioni più elevate di questa sostanza rispetto ai metabolizzatori normali o "forti". L'eliminazione dal plasma può essere più rapida che dai siti ad elevato contenuto lipidico e ad elevato legame, in particolare nel sistema nervoso centrale.

### **Amitriptilina cloridrato:**

#### Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, gli antidepressivi triciclici sono assorbiti in modo relativamente rapido con livelli plasmatici al picco, osservabili entro 2-4 ore.

La quantità di farmaco immodificato disponibile è influenzato dal metabolismo epatico di "first-pass".

I livelli plasmatici di steady-state sono raggiunti generalmente entro 7-21 giorni ed in seguito restano relativamente costanti.

L'emivita di eliminazione di amitriptilina dopo una dose orale unica varia da 10 a 43 ore. Nelle abituali concentrazioni terapeutiche le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi triciclici sono basse.

#### Biotrasformazione

Amitriptilina, una amina terziaria è metabolizzata a nortriptilina, amina secondaria, suo derivato. Il processo di N-demetilazione viene mediato dal citocromo P450 3A4, -2C9, -2D6 e da un enzima non identificato. Sia l'amitriptilina che la nortriptilina sono sottoposte a idrossilazione mediata dal CYP 2D6. I soggetti con ridotta attività del citocromo P450 2D6 ("scarsi metabolizzatori") possono presentare concentrazioni plasmatiche di amitriptilina più elevate di quanto atteso.

La successiva ossidazione, seguita da glucuronazione, porta alle formazioni di metaboliti che sono meno attivi dal punto di vista farmacologico.

#### Eliminazione

I principi attivi ed i loro metaboliti sono escreti nelle urine ed attraverso la bile, nelle feci.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Gli animali da esperimento tollerano, senza presentare sintomi tossici, dosi di Mutabon Ansiolitico di molto superiori a quelle consigliate nell'uomo, anche per 2-3 mesi di somministrazione.

La **perfenazina**, come la gran parte dei neurolettici, a basse dosi riduce il comportamento esplorativo degli animali, senza eliminarne le capacità discriminative ed inibisce la nutrizione.

Ad alte dosi provoca la caratteristica immobilità catatonica degli animali, che mantengono la posizione in cui vengono collocati, anche se scomoda, con aumento del tono muscolare ed indifferenza alla maggior parte degli stimoli. Anche a dosi molto elevate la perfenazina non provoca coma e la dose letale è estremamente elevata.

Ci sono evidenze pubblicate indicanti che medicinali fenotiazinici clorurati, come la perfenazina, potenzialmente inducono fotogenotossicità in vitro dopo attivazione con la luce. L'esperienza post marketing non ha identificato alcun aumento di rischio di fotomutagenesi e/o carcinogenesi dovute all'esposizione alla luce, in più di 40 anni di commercializzazione.

L'**amitriptilina cloridrato** provoca intossicazione cerebrale da effetti antimuscarinici, ma anche cardiotoxici.

La DL<sub>50</sub> è di 800-900 mg/kg nel ratto e 322 mg/kg nel coniglio. Ratto e coniglio hanno tollerato, rispettivamente, 6-18 mg/kg e 10 mg/kg per 5 giorni la settimana, per 6 e 4 settimane sia sul piano comportamentale sia su quello di laboratorio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Amido di riso, **Lattosio**, Magnesio stearato, Povidone, Opadry® orange (Ipromellosa E-464, Macrogol, Titanio diossido E-171, Idrossipropilcellulosa E-463, Eritrosina E-127 lacca di alluminio, Giallo chinolina E-104 lacca di alluminio, Giallo tramonto E-110 lacca di alluminio).

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente blister da 30 compresse rivestite con film da 4 mg + 10 mg.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

**7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Neopharmed Gentili S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15  
20143 Milano

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mutabon Ansiolitico 4 mg + 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse  
AIC: 021460047

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: dicembre 1984  
Rinnovo dell'autorizzazione: 01 Giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mutabon Antidepressivo 2 mg + 25 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: perfenazina 2 mg + amitriptilina cloridrato 25 mg.

Eccipiente con effetti noti:

lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Mutabon Antidepressivo è indicato nel trattamento di vari disturbi mentali, sia reattivi sia endogeni, caratterizzati dalla coesistenza di depressione con ansia, tensione ed agitazione.

Mutabon Antidepressivo trova applicazione in molti disturbi emotivi caratterizzati da depressione ed ansia dovuti od associati a malattie organiche o funzionali, forme psicosomatiche, ecc. Mutabon Antidepressivo è ugualmente efficace nel trattamento dei pazienti con sintomi depressivi poichè nella maggior parte di essi coesiste uno stato di tensione, anche se questo non è evidente o può essere mascherato.

Mutabon Antidepressivo si dimostra efficace in pazienti con grave insonnia associata ad ansia e depressione.

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il dosaggio di Mutabon Antidepressivo deve essere individualizzato secondo il particolare disturbo da trattare, la durata e la gravità della malattia e la risposta del paziente.

Di solito è sufficiente una compressa di Mutabon Antidepressivo 3-4 volte al giorno; generalmente sono necessari diversi giorni di trattamento per apprezzare in pieno l'attività terapeutica del preparato.

Occorre tenere presente che l'azione tranquillante si manifesta più rapidamente (2 o 3 giorni) di quella antidepressiva (1 settimana o più);

pertanto i sintomi di tensione e di ansietà scompaiono assai prima della sintomatologia depressiva.

Per raggiungere un effetto completo occorrerà continuare il trattamento per diverse settimane; una volta ottenuto il controllo dei sintomi, il medico potrà gradualmente ridurre il dosaggio fino a stabilire la posologia individuale di mantenimento. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Nei casi di insonnia persistente può essere consigliabile, specie nei primi giorni di terapia, somministrare una o due compresse di Mutabon Antidepressivo la sera mezz'ora prima di coricarsi e le rimanenti compresse durante la giornata.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Antidepressivo in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

#### *Anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico, che dovrà valutare un'eventuale riduzione della posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sono stati riferiti casi di allergicità crociata con altri farmaci a struttura chimica analoga.

Glaucoma, aumento della pressione endo-oculare, ipertrofia prostatica, ritenzione urinaria sospetta o accertata, miastenia grave, discrasia ematica, depressione del midollo osseo o danno epatico.

La somministrazione di Mutabon Antidepressivo è controindicata in associazione a farmaci depressivi del S.N.C. (barbiturici, alcool etilico, narcotici, analgesici, antistaminici).

Negli stati comatosi o di grave ottundimento e nei gravi stati di depressione.

Turbe della emopoiesi (evitare pertanto la somministrazione contemporanea di farmaci potenzialmente leucopenizzanti).

In pazienti con danno cerebrale sottocorticale presunto o accertato, con o senza danno ipotalamico, in quanto in tali pazienti può insorgere una reazione ipertermica con temperature superiori ai 40°C, talvolta non fino a 14 o 16 ore dalla somministrazione del farmaco. Utili per il trattamento di tale reazione sono l'impacco di ghiaccio su tutto il corpo e la somministrazione di antipiretici.

Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento.

Onde evitare manifestazioni anche gravi, crisi iperpiretiche fino alle convulsioni, al coma ed all'exitus, il prodotto non deve essere somministrato in associazione con gli IMAO, nè prima che siano trascorse almeno 2 settimane



dall'interruzione di un trattamento precedente con detti farmaci, per permettere la scomparsa degli effetti degli IMAO ed ogni possibile potenziamento.

Amitriptilina cloridrato non è consigliata nel corso della fase acuta di ripresa dopo infarto del miocardio.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché le fenotiazine e gli antidepressivi tricyclici influiscono su molte funzioni organiche, il loro uso sicuro ed efficace richiede un pretrattamento e periodici test di laboratorio, soprattutto durante trattamenti ad alte dosi o prolungati. Periodicamente devono essere controllate la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se c'è il sospetto che il farmaco induca effetti cardiovascolari, deve essere fatto un elettrocardiogramma. Se compaiono anomalie nei test di funzionalità epatica o renale, il trattamento con Mutabon Antidepressivo deve essere interrotto.

La possibilità di suicidio in pazienti depressi continua durante il trattamento fino a che non si verifichi una significativa remissione dei sintomi. Pazienti con tendenze suicide non devono avere accesso a grandi quantità di Mutabon Antidepressivo.

Nei pazienti trattati con neurolettici si può sviluppare discinesia tardiva. I pazienti più anziani sono maggiormente a rischio della malattia. Sia il rischio di sviluppare la sindrome che la possibilità che essa divenga irreversibile aumentano con la durata del trattamento e con la dose totale cumulativa di neurolettici somministrata al paziente. Comunque, sebbene meno frequentemente, la sindrome può svilupparsi anche dopo periodi relativamente brevi di terapia con basse dosi.

Se il trattamento neurolettico viene eliminato, la discinesia tardiva può avere una remissione, parziale o completa. Il trattamento neurolettico di per sé può comunque sopprimere (o eliminare parzialmente) i segni e i sintomi della sindrome, e pertanto mascherare l'avanzare della malattia. Nei pazienti che necessitano di un trattamento cronico, occorre prevedere la dose più bassa e la durata più breve del trattamento utili a produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di continuare con il trattamento deve essere periodicamente valutata.

Se in un paziente appaiono i segni e i sintomi della discinesia tardiva, si deve considerare di sospendere il farmaco. Comunque, alcuni pazienti possono necessitare del trattamento anche in presenza della sindrome.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato sindrome neurolettica maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi, irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie: alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della sindrome neurolettica maligna consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

In generale, occorre osservare le stesse precauzioni che si seguono durante la somministrazione singola dei due componenti.

La perfenazina può abbassare la soglia delle convulsioni in soggetti predisposti. Deve essere utilizzata con prudenza in situazioni di astinenza da alcool e in soggetti con patologia convulsiva. Se il paziente è in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, può essere necessario un aumento della dose di tali farmaci quando vengono utilizzati unitamente a Mutabon Antidepressivo.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Antidepressivo in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

### **Perfenazina**

Come per tutti i derivati della fenotiazina, la perfenazina non deve essere utilizzata indiscriminatamente. Alcuni degli effetti indesiderati della perfenazina tendono a comparire più frequentemente quando vengono somministrate dosi elevate. Comunque, come con altre fenotiazine, i pazienti trattati con perfenazina devono essere mantenuti sotto stretto controllo. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Particolare attenzione va posta nel somministrare la perfenazina a pazienti affetti da feocromocitoma o da insufficienza mitralica, per gli eventuali effetti ipotensivi che si possono verificare, controllabili peraltro con noradrenalina. L'effetto antiemetico della perfenazina può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di affezioni come l'ostruzione intestinale, la sindrome di Reye, i tumori cerebrali o altre encefalopatie. Poiché la perfenazina determina un aumento del livello plasmatico della prolattina, i prodotti contenenti fenotiazine devono essere usati con opportuna attenzione nelle donne con neoplasia mammaria.

Durante la fase post-operatoria in pochi pazienti in trattamento con fenotiazine si è verificata aspirazione di vomito. Anche se non è stata stabilita una relazione causale, questa possibile evenienza deve essere tenuta in considerazione durante la gestione post-operatoria.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico che ricevono alte dosi di perfenazina, devono essere attentamente controllati per la possibile comparsa di fenomeni di ipotensione. Inoltre, può rendersi necessaria la riduzione delle quantità di anestetici o sedativi del sistema nervoso centrale (SNC).

Usare con cautela in soggetti esposti a temperature troppo alte o troppo basse in quanto le fenotiazine possono compromettere gli ordinari meccanismi di termoregolazione.

Un significativo aumento della temperatura corporea, non spiegabile altrimenti, può suggerire un'intolleranza alla perfenazina; in tal caso, interrompere la terapia.

Poiché sono state riportate reazioni di ipersensibilità alle fenotiazine, i pazienti in trattamento con questi farmaci devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare.

Periodicamente devono essere controllati la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se insorgono discrasie ematiche o anomalie nei valori di funzionalità epatica, il trattamento deve essere interrotto. Se i valori dell'azotemia (BUN) divenissero anormali, il trattamento deve essere interrotto.

L'utilizzo di derivati della fenotiazina in pazienti con diminuita funzionalità renale deve essere intrapreso con cautela.

La perfenazina può aumentare lo stato di rigidità muscolare in individui predisposti o già affetti da morbo di Parkinson o da forme Parkinson-simili, o da altri disturbi motori.

La condotta della terapia deve essere improntata a particolare cautela in tutti i casi seguenti e cioè: in soggetti con anamnesi di epilessia o di fatti convulsivi, nei pazienti in astinenza da alcool, nei cardiopazienti specie se anziani, nell'arteriosclerosi cerebrale, nei pazienti con una storia di ritenzione urinaria o di ostruzione intestinale o di stenosi pilorica, nei nefro od epatopazienti gravi, negli ipertiroidei e in coloro che sono in corso di trattamento con ormoni tiroidei, nei soggetti esposti ad alte temperature, nei pazienti con danno respiratorio, dovuto a infezioni polmonari acute o a disturbi respiratori cronici, come asma grave o enfisema.

Deve essere evitato l'uso di alcool, in quanto potrebbe potenziare gli effetti del farmaco, compresa ipotensione. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare nei pazienti che fanno abuso di alcool.

Nei pazienti in terapia a lungo termine, devono essere presi in considerazione il possibile verificarsi di danno epatico, di depositi corneali o lenticolari, di alterazioni alla retina e di discinesia irreversibile (vedere per quest'ultima lo specifico paragrafo "4.8 Effetti indesiderati").

I pazienti devono essere attentamente controllati per quanto riguarda gli effetti ematologici, specialmente fra la quarta e la decima settimana di terapia, per la comparsa improvvisa di mal di gola o di altri segni di infezione. Se la conta dei globuli bianchi diminuisce e la conta differenziale mostra una significativa diminuzione dei granulociti, il farmaco deve essere interrotto e deve essere iniziata un'appropriata terapia. Tuttavia, un leggero abbassamento dei globuli bianchi non è di per sé indicativo per l'interruzione del trattamento.

Poiché sono stati riferiti casi di fotosensibilità, si deve evitare l'esposizione al sole durante il trattamento con fenotiazine.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per gli altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Mutabon Antidepressivo deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke. Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento QT.

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poiché pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con "Mutabon Antidepressivo" e devono essere intraprese opportune misure preventive.

### **Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza**

Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.

“Mutabon Antidepressivo” non è autorizzato per il trattamento di disturbi comportamentali correlati a demenza.

### **Amitriptilina cloridrato**

Nei pazienti sottoposti a trattamento con un inibitore delle monoaminoossidasi, si raccomanda un intervallo di due settimane o più tra l'interruzione della somministrazione dell'inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con Mutabon Antidepressivo compresse al fine di permettere la guarigione dagli effetti dell'inibitore delle MAO ed evitarne un possibile potenziamento. Il trattamento con Mutabon Antidepressivo compresse dovrebbe iniziare con cautela in tali pazienti, con un graduale aumento della dose fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Monitorare attentamente i pazienti con disturbi cardiovascolari nel corso di terapia con Mutabon Antidepressivo. I farmaci antidepressivi triciclici agiscono in modo marcato sul sistema cardiovascolare, anche a dosi terapeutiche. Tali farmaci, tra cui amitriptilina cloridrato, hanno provocato aritmie, tachicardia sinusale e prolungamento dei tempi di conduzione, particolarmente se somministrati ad alte dosi. Infarto del miocardio e ictus sono stati riportati con farmaci di questa categoria.

A causa dell'attività anticolinergica dell'amitriptilina cloridrato, Mutabon Antidepressivo compresse deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ed aumentata pressione endoculare nonché nei pazienti con ritenzione urinaria presente o anticipata. Anche dosi usuali possono provocare nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso gravi incrementi della pressione endoculare.

Un severo controllo è necessario durante la somministrazione di amitriptilina cloridrato a pazienti ipertiroidei ovvero a soggetti sottoposti a trattamento con farmaci tiroidei.

Nelle psicosi maniaco-depressive, i pazienti depressi possono passare alla fase maniacale se trattati con un agente antidepressivo triciclico. I pazienti con sintomatologia paranoide possono manifestare un eccesso di tali sintomi. L'azione tranquillante di Mutabon Antidepressivo compresse può ridurre la possibilità di comparsa di questo effetto.

Sono stati riportati sia innalzamenti che abbassamenti dei livelli di zucchero nel sangue.

Il rischio della elettroshockterapia può essere incrementato dalla concomitante somministrazione di amitriptilina cloridrato. Tale trattamento concomitante dovrebbe essere limitato a pazienti per i quali esso è ritenuto assolutamente essenziale.

Se possibile, interrompere la terapia con Mutabon Antidepressivo compresse alcuni giorni prima di un intervento di chirurgia elettiva.

Mutabon Antidepressivo non deve essere somministrato contemporaneamente alla guanetidina o a composti ad azione simile, poiché l'amitriptilina, come altri antidepressivi triciclici, può bloccare l'effetto antipertensivo di questi farmaci. Se si instaura ipotensione, non si deve somministrare epinefrina (adrenalina) poiché la sua azione è bloccata e parzialmente invertita dalla perfenazina. Se occorre un vasopressore, può essere utilizzata la norepinefrina. Ipotensione acuta grave si è verificata con l'uso delle fenotiazine ed in particolare più

facilmente in pazienti con insufficienza mitralica o feocromocitoma. In pazienti con feocromocitoma può insorgere ipertensione di rimbalzo.

#### Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Mutabon Antidepressivo e medicinali contenenti buprenorfina può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con farmaci contenenti buprenorfina, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

**ABUSO E DIPENDENZA DAL FARMACO:** Generalmente, le fenotiazine, perfenazina inclusa, non provocano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito dell'improvvisa interruzione di una terapia ad alto dosaggio, sono stati riferiti gastrite, nausea, vomito, vertigini, tremori ed iperattività motoria. Studi suggeriscono che tali sintomi possono essere ridotti con la somministrazione continuata di agenti antiparkinson per alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento con le fenotiazine.

L'utilità dell'amitriptilina nel trattamento della depressione è stata ampiamente dimostrata; tuttavia, si dovrebbe comprendere che l'abuso di amitriptilina tra i tossico-dipendenti non è raro.

L'improvvisa interruzione della terapia con antidepressivi triciclici a dosi elevate può provocare sintomi a cascata, tra cui malessere, brividi, corizza, dolore muscolare, cefalea, nausea, vomito, ansia, instabilità, capogiri e acatisia. Questi sintomi non sono indicativi di assuefazione.

#### **IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO**

##### Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. È esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Mutabon Antidepressivo è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di

suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Nel periodo post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie. Si raccomanda prudenza nei pazienti con bradicardia significativa, insufficienza cardiaca non compensata o nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT. I disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesiemia) sono noti come condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Il medicinale contiene **lattosio**, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Perfenazina**

La somministrazione concomitante di fenotiazine può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale (SNC) di oppiacei, barbiturici o altri sedativi, antistaminici, anestetici, tranquillanti, alcool (etanolo) e meperidina (e di altri analgesici oppiacei), per cui può essere necessaria una riduzione delle dosi di questi agenti e bisogna evitare sovradosaggio. Analogamente, l'uso concomitante di questi prodotti può potenziare le fenotiazine.

L'associazione con altri psicofarmaci, con anticolinergici o simpaticomimetici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico, onde evitare effetti indesiderabili da interazione.

Usare con cautela in pazienti trattati con atropina o farmaci simili a causa di effetti additivi anticolinergici ed anche in pazienti che saranno esposti a temperature elevate o insetticidi fosforo organici.

L'uso di alcool deve essere evitato poiché si possono avere effetti additivi e ipotensione. I pazienti devono essere avvertiti che possono essere più sensibili all'alcool quando vengono trattati con Mutabon Antidepressivo. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare in pazienti che assumono alcool in modo eccessivo a causa del potenziamento degli effetti del farmaco.

Mutabon Antidepressivo va somministrato con cautela in concomitanza a terapia antiipertensiva con reserpina, guanetidina, metildopa, beta-bloccanti o

composti simili. L'eventuale comparsa di ipotensione può essere controllata con noradrenalina (non adrenalina, in quanto la sua attività è antagonizzata dalla perfenazina).

La somministrazione contemporanea di cimetidina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina ed i relativi effetti anticolinergici.

Se il paziente è in trattamento con anticonvulsivanti può essere richiesta una dose maggiore di questi farmaci in concomitanza alla somministrazione di perfenazina.

Occorre usare cautela in caso di somministrazione concomitante di perfenazina e fenitoina.

Gli antipsicotici possono provocare un aumento o una diminuzione dei livelli sierici di fenitoina.

I barbiturici possono ridurre i livelli plasmatici delle fenotiazine e le fenotiazine possono ridurre i livelli dei barbiturici.

I livelli plasmatici di propranololo (farmaco bloccante i recettori beta-adrenergici) e delle fenotiazine sono entrambi aumentati se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

Gli antiacidi a base di sali di alluminio possono inibire l'assorbimento delle fenotiazine.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

### **Amitriptilina cloridrato**

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di farmaci antidepressivi triciclici e degli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) provoca reazioni simili ad un avvelenamento da atropina con conseguenti crisi iperpiretiche, convulsioni e morte. Questi effetti si sono solitamente verificati a seguito di sovradosaggio o somministrazione parenterale di entrambi i farmaci. A seguito della somministrazione per via orale dei due farmaci a dosaggio terapeutico sono stati riferiti ipertensione non fatale, ipertensione, tachicardia, confusione e convulsioni.

La somministrazione concomitante di cimetidina e antidepressivi triciclici può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi ultimi. Gravi sintomi anticolinergici sono stati associati ad elevati livelli di antidepressivi triciclici nel siero. Quando il trattamento con tale componente è stato introdotto in pazienti che già assumevano cimetidina, si sono osservate concentrazioni sieriche stabili (steady-state) più elevate di quanto atteso. Diversamente, valori minori delle concentrazioni sieriche steady-state di antidepressivi triciclici sono stati riportati all'interruzione del trattamento con cimetidina. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose.

L'uso concomitante di amitriptilina e anticolinergici o amine simpaticomimetiche, tra cui epinefrina associata ad anestetici locali, può incrementare l'attività dell'amitriptilina o dell'amina simpaticomimetica. Occorre uno stretto monitoraggio del paziente e un attento aggiustamento del dosaggio. Gli accentuati effetti pressori e cardiaci dei simpaticomimetici possono essere fatali.

La combinazione con elevate dosi di etcorvinolo dovrebbe essere impiegata con cautela in quanto in pazienti sottoposti a trattamento con tale associazione di farmaci è stata riferita la comparsa di delirio transitorio.

Il trattamento concomitante con amitriptilina ed elettroshock-terapia può aumentare i pericoli di tale trattamento che deve essere limitato ai soli pazienti per i quali sia assolutamente indispensabile.

La combinazione di amitriptilina e guanetidina può antagonizzare l'effetto antipertensivo della guanetidina. I farmaci triciclici bloccano l'uptake dei neuroni adrenergici della guanetidina e dei composti con effetto simile. Sarà necessario un aggiustamento della dose della guanetidina o del farmaco triciclico. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di Mutabon compresse e guanetidina o composti con effetto simile. Ove possibile, viene richiesto un controllo dell'ipertensione prima di iniziare il trattamento con farmaci antidepressivi ed è necessario verificare settimanalmente la pressione sanguigna nel corso del primo mese di tale trattamento.

L'impiego concomitante di amitriptilina, anticolinergici o antistaminici può potenziarne gli effetti anticolinergici. L'aumentata attività anticolinergica può causare ileo paralitico o offuscamento della vista e può influire sulla pressione endoculare dei pazienti con glaucoma.

L'uso concomitante di amitriptilina e agenti con azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), quali alcool, barbiturici, sedativi o analgesici oppiacei, può potenziare gli effetti depressori sul SNC, tra cui la depressione respiratoria. L'assunzione concomitante di amitriptilina e diazepam risulta in un aumento dell'emivita e dei livelli plasmatici costanti dell'amitriptilina. Questa interazione varia in modo molto importante tra i vari soggetti.

L'uso concomitante di amitriptilina e reserpina può antagonizzare gli effetti della reserpina.

L'uso concomitante di amitriptilina ed anticonvulsivanti può ridurre il controllo effettivo delle convulsioni nei pazienti epilettici.

Sembra che gli agenti triciclici possano agire da deboli induttori del metabolismo del farmaco.

Gli effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici possono rallentare la motilità gastrointestinale in modo tale da interferire con l'assorbimento di vari altri farmaci. Inoltre, il ritardato transito dallo stomaco può risultare nella inattivazione di farmaci quali levodopa e fenilbutazone.

Poiché sodio valproato e valpromide possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina, si raccomanda un monitoraggio clinico.

Mutabon Antidepressivo e medicinali contenenti Buprenorfina

Mutabon Antidepressivo deve essere usato con cautela se somministrati insieme a medicinali contenenti buprenorfina in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

### **Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450 2D6**

L'attività biochimica dell'isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisoquina idrossilasi) che metabolizza il farmaco è ridotta in un sottogruppo della popolazione caucasica (circa il 7-10% della popolazione caucasica è composta da soggetti detti "scarsi metabolizzatori"); non sono tuttavia disponibili stime affidabili sulla prevalenza della ridotta attività dell'isoenzima P450 2D6 nelle



popolazioni asiatiche, africane e altre. Gli “scarsi metabolizzatori” presentano concentrazioni plasmatiche di antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants, TCA) più elevate di quanto atteso, dopo somministrazione di dosaggi usuali. A seconda della frazione del farmaco metabolizzata dal P450 2D6, l'aumento della concentrazione plasmatica può essere minimo o abbastanza elevato (pari a 8 volte l'aumento dell'AUC plasmatica dell'antidepressivo triciclico). In uno studio su 45 pazienti anziani affetti da demenza e trattati con perfenazina, i 5 pazienti identificati in modo prospettico come “scarsi metabolizzatori” di P450 2D6 hanno presentato effetti collaterali significativamente maggiori nel corso dei primi 10 giorni di trattamento rispetto ai 40 “forti metabolizzatori”; dopo tale periodo, i gruppi hanno teso a convergere. La fenotipizzazione prospettica dei pazienti anziani prima del trattamento neurolettico permette di identificare i soggetti a rischio di eventi avversi.

Inoltre, alcuni farmaci inibiscono l'attività di questo isoenzima e rendono i soggetti metabolizzatori normali simili agli scarsi metabolizzatori. Un individuo stabile ad un dato dosaggio di TCA può sviluppare una fortissima tossicità se viene sottoposto a terapia concomitante con uno di detti farmaci inibitori. I farmaci inibitori del citocromo P450 2D6 ne comprendono alcuni che non vengono metabolizzati dall'enzima (chinidina, cimetidina) e molti che sono dei substrati del P450 2D6 (molti altri antidepressivi, le fenotiazine e gli antiaritmici di tipo 1C propafenone e flecainide). Tutti gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, la sertralina e la paroxetina, e gli inibitori moderati della ricaptazione (SNRI, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), come la duloxetina, inibiscono il P450 2D6, ma l'ampiezza di tale inibizione può variare. La misura in cui le interazioni dei TCA con gli SSRI e la duloxetina (SNRI) potrebbero porre problemi clinici dipende dal grado di inibizione e dalla farmacocinetica del SSRI coinvolto e della duloxetina. Ciononostante, occorre cautela nella somministrazione combinata di TCA e qualsiasi SSRI, o di duloxetina (SNRI), e anche nel passaggio da una categoria di farmaci all'altra. Particolarmente importante il fatto che debba trascorrere un tempo sufficiente prima di iniziare il trattamento con TCA in un paziente che abbia interrotto l'assunzione di fluoxetina: ciò a causa della lunga emivita del metabolita parente e attivo (possono essere necessarie almeno 5 settimane).

L'uso concomitante di antidepressivi triciclici e farmaci che possono inibire il citocromo P450 2D6 può richiedere dosi inferiori a quelle comunemente prescritte sia per gli antidepressivi triciclici che per gli altri farmaci. Inoltre, laddove uno di questi altri farmaci viene eliminato dalla combinazione terapeutica, potrà essere richiesta una dose maggiore di antidepressivo triciclico. E' auspicabile monitorare i livelli plasmatici dei TCA quando questi vengono somministrati insieme ad un altro farmaco noto per essere un inibitore del P450 2D6 (vedere anche Farmacologia clinica).

**INTERAZIONI TRA FARMACO E TEST DI LABORATORIO:** I metaboliti urinari delle fenotiazine possono rendere le urine scure, dando risultati falso-positivi per urobilinogeno, amilasi, uroporfirine, porfobilinogeni e acido 5-idrossi-indolacetico.

I pazienti che ricevono dosi terapeutiche di fenotiazine possono presentare alterazioni elettrocardiografiche, come un allungamento dell'intervallo QT accompagnato da un ampliamento, smussamento e da una incisione dell'onda

T. A dosi più elevate si possono verificare un abbassamento e l'inversione dell'onda T.

La principale alterazione elettrocardiografica osservata con amitriptilina consiste nell'appiattimento o nell'inversione delle onde T. A seguito di sovradosaggio si osservano ampliamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, nonché segmenti ST e onde T anomali.

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva e produrre quadri elettroencefalografici anomali.

La perfenazina può aumentare i livelli di iodio legati alle proteine plasmatiche senza causare tirotossicosi clinica.

Poiché le fenotiazine possono causare una diminuzione della secrezione adrenocorticoide come conseguenza di un diminuito rilascio di corticotropina, la perfenazina può interferire con il test al metirapone di funzionalità ipotalamo-ipofisaria.

Nelle pazienti in trattamento con fenotiazine il test di gravidanza effettuato sulle urine può fornire risultati sia falsi positivi che falsi negativi.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Mutabon Antidepressivo compresse dovrebbe essere utilizzato nel corso della gravidanza, accertata o presunta, e nel corso dell'allattamento, solo se i benefici potenziali per la madre giustificano i rischi potenziali per il feto od il bambino.

##### Gravidanza

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso Mutabon Antidepressivo durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

##### Allattamento

La perfenazina viene escreta rapidamente nel latte materno e potrebbe causare effetti indesiderati nel neonato allattato al seno. L'amitriptilina è stata misurata nel latte umano. La sicurezza di impiego di Mutabon Antidepressivo nel corso dell'allattamento non è stata stabilita; quindi, nel somministrare il farmaco alle madri che allattano è necessario valutare i possibili benefici rispetto ai possibili rischi per la madre ed il bambino.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante la terapia con Mutabon Antidepressivo, i soggetti addetti a macchinari o alla guida di veicoli devono usare prudenza, poichè il prodotto può indurre variazioni del tempo di reazione.

## 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di Mutabon Antidepressivo sono gli stessi dei suoi componenti, perfenazina e amitriptilina cloridrato. Non sono stati riferiti effetti dovuti unicamente alla loro associazione in Mutabon Antidepressivo.

### **Perfenazina**

Non tutti gli eventi avversi riportati di seguito sono stati riferiti con l'uso di perfenazina; tuttavia, a causa delle analogie farmacologiche tra i vari derivati delle fenotiazine è necessario considerarli singolarmente. Con il gruppo delle piperazine (a cui appartiene la perfenazina) i sintomi più comuni sono quelli extrapiramidali mentre altri sono meno frequenti (ad esempio, sedazione, ittero, discrasia ematica, convulsioni ed effetti sul sistema nervoso autonomo).

#### Patologie del Sistema nervoso

Reazioni extrapiramidali: opistotono, trisma, torcicollo, torcicollo spastico, dolore e intorpidimento agli arti, irrequietezza motoria, crisi oculogire, iperriflessia, distonia, inclusi protrusione, alterazione del colore, dolore e arrotolamento della lingua, spasmo tonico dei muscoli masticatori, senso di costrizione alla gola, dizione confusa, disfagia, impossibilità a star seduti, discinesia, parkinsonismo e atassia. La loro incidenza e gravità di norma aumenta con l'aumento del dosaggio, ma vi è una considerevole variazione individuale nella tendenza a sviluppare tali sintomi. I sintomi extrapiramidali possono solitamente essere controllati con l'uso concomitante di agenti anti-parkinsoniani, quali benztropina mesilato, e/o con la riduzione del dosaggio. Tuttavia, in alcuni casi le reazioni extrapiramidali possono persistere dopo l'interruzione del trattamento con perfenazina.

#### Discinesia persistente tardiva

Come con tutti gli agenti antipsicotici, la discinesia tardiva può comparire in alcuni pazienti in terapia a lungo termine ovvero può insorgere dopo l'interruzione del trattamento. Sebbene il rischio sembri maggiore negli anziani, specialmente nelle donne, trattati con alte dosi di farmaco, tale fenomeno può anche verificarsi in pazienti di ambo i sessi e nei bambini. I sintomi sono persistenti ed in alcuni pazienti sembrano irreversibili. Non sono note terapie efficaci per la discinesia tardiva: i farmaci anti-parkinson normalmente non alleviano i sintomi di tale sindrome. Sebbene molto meno comunemente che con l'uso prolungato, questa sindrome può svilupparsi dopo periodi di trattamento relativamente brevi e a basse dosi. Qualora insorgessero questi sintomi, si suggerisce di interrompere il trattamento con tutti gli agenti antipsicotici. La sindrome potrebbe venire nascosta qualora fosse necessario istituire nuovamente il trattamento, aumentare il dosaggio o passare ad un altro agente antipsicotico. Lievi movimenti vermicolari della lingua possono essere un segno precoce della sindrome. Interrompendo il trattamento in questo momento, la sindrome completa potrebbe non svilupparsi.

#### Altri effetti sul sistema nervoso

Edema cerebrale; anomalie delle proteine del fluido cerebrospinale; attacchi convulsivi, particolarmente in pazienti con anomalie dell'EEG o con storia di tali disturbi, e cefalea.

In pazienti trattati con farmaci neurolettici è stata segnalata sindrome neurolettica maligna (SNM). E' una sindrome relativamente non comune, potenzialmente letale, caratterizzata da grave disfunzione extrapiramidale, accompagnata da rigidità ed eventualmente stupor o coma, ipertermia e disturbi autonomi, tra cui effetti cardiovascolari (polso irregolare, tachicardia). Non esiste alcun trattamento specifico; la somministrazione del farmaco neurolettico dovrebbe essere interrotta immediatamente e si dovrebbe iniziare un trattamento di supporto intensivo idoneo. Se dopo la guarigione dalla SNM per il paziente è richiesto un trattamento con farmaci antipsicotici, è consigliabile un monitoraggio cautelativo, in quanto la SNM potrebbe ripresentarsi.

Può subentrare sonnolenza, soprattutto nel corso della prima o seconda settimana di trattamento; dopo di che, solitamente, tale disturbo scompare. Gli effetti ipnotici sembrano essere minimi, specialmente in pazienti cui è permesso rimanere attivi.

#### Eventi avversi a livello comportamentale

Aggravamento paradossale di sintomi psicotici, stati simil-catatonici, reazioni paranoiche, letargia, eccitamento paradossale, irrequietezza, iperattività, confusione notturna, sogni bizzarri e insonnia. Iperriflessia è stata riferita nel neonato quando una fenotiazina è stata somministrata nel corso della gravidanza.

#### Effetti del sistema autonomo

Occasionalmente secchezza delle fauci o salivazione, nausea, vomito, ritenzione gastrica, diarrea, anoressia, stipsi, stitichezza ostinata, fecaloma, ritenzione urinaria, frequente bisogno di urinare o incontinenza, paralisi della vescica, poliuria, congestione nasale, pallore, miosi, midriasi, visione offuscata, glaucoma, sudorazione, ipertensione, ipotensione e alterata frequenza del polso. Significativi effetti autonomi sono risultati poco frequenti in pazienti trattati con meno di 24 mg di perfenazina al giorno.

A seguito di terapia con fenotiazina può occasionalmente verificarsi ileo adinamico che, se grave, può causare complicanze e decesso. Ciò è particolarmente preoccupante nei pazienti psichiatrici che possono non richiedere spontaneamente di essere trattati per tale condizione.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Si possono verificare orticaria, eritema, eczema, dermatite esfoliativa, prurito, fotosensibilità, asma, febbre, reazioni anafilattoidi ed edema della laringe. Edema angioneurotico e dermatite da contatto sono stati riferiti nel personale infermieristico che ha somministrato le fenotiazine. In casi estremamente rari, l'idiosincrasia individuale ovvero l'ipersensibilità alle fenotiazine hanno causato edema cerebrale, collasso circolatorio e decesso.

#### Patologie endocrine

Lattazione, galattorrea, moderato ingrossamento mammario nelle donne e ginecomastia negli uomini dopo dosi elevate, disturbi del ciclo mestruale, amenorrea, alterazioni della libido, inibizione dell'eiaculazione, falsi positivi nei test di gravidanza, iperglicemia, ipoglicemia, glicosuria, sindrome della secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH).

### Patologie cardiovascolari

Ipotensione posturale, tachicardia (specialmente con improvviso marcato aumento del dosaggio), bradicardia, arresto cardiaco, svenimento e capogiri. Talvolta l'effetto ipotensivo può provocare una condizione simile allo shock. Alterazioni non specifiche (effetto simil-chinidinic), solitamente reversibili, dell'ECG sono state osservate in alcuni pazienti sottoposti a trattamento con tranquillanti fenotiazinici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

In pazienti sottoposti a trattamento con fenotiazine è stata occasionalmente riferita morte improvvisa. In alcuni casi, il decesso era dovuto apparentemente ad arresto cardiaco; in altri, la causa sembrava essere asfissia dovuta ad insufficienza del riflesso della tosse. In alcuni pazienti non è stato possibile determinare la causa di morte né stabilire se la morte fosse da attribuire alla fenotiazina.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Agranulocitosi, eosinofilia, leucopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica e pancitopenia. La maggior parte dei casi di agranulocitosi sono avvenuti tra la quarta e la decima settimana di terapia.

### Patologie epatobiliari

Può insorgere danno epatico (stasi biliare). L'ittero - che compare solitamente tra la seconda e la quarta settimana di trattamento - è considerato come una reazione di ipersensibilità. L'incidenza è bassa. Il quadro clinico assomiglia a quello dell'epatite infettiva ma con le caratteristiche di laboratorio dell'ittero ostruttivo. E' solitamente reversibile; tuttavia è stato riportato ittero cronico.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (frequenza non nota. Vedere paragrafo 4.6).

### Altri effetti

Particolari fattori collegati alla terapia a lungo termine comprendono: pigmentazione cutanea, soprattutto nelle aree esposte; alterazioni oculari che consistono nel deposito di fine sostanza particellare nella cornea e nel cristallino e che, nei casi più gravi, arrivano a opacità del cristallino a forma stellare; cheratopatie epiteliali; alterazioni retiniche; retinopatia pigmentaria.

Sono stati osservati inoltre: edema periferico; effetto epinefrinico inverso; aumento della PBI non attribuibile ad un aumento della tiroxina; gonfiore parotideo (raro); iperpiressia; sindrome simile al lupus eritematoso sistemico; aumento dell'appetito e del peso; polifagia; fotofobia; debolezza muscolare.

## **Amitriptilina cloridrato**

Sebbene con i farmaci antidepressivi, inclusa l'amitriptilina cloridrato, sia stata riferita l'attivazione di una schizofrenia latente, essa può essere evitata in alcuni casi con Mutabon Antidepressivo, grazie all'effetto antipsicotico della perfenazina. Alcuni esempi di convulsioni epilettiformi sono stati riferiti in pazienti schizofrenici cronici nel corso di trattamento con amitriptilina cloridrato.

Con l'impiego di un antidepressivo triciclico si dovranno prendere in considerazione le seguenti reazioni avverse:

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: Rash, prurito, orticaria, fotosensibilizzazione, edema del volto e della lingua.

### Effetti anticolinergici

Secchezza delle fauci, visione offuscata, disturbi dell'accomodazione, stipsi, ileo paralitico, ritenzione urinaria, dilatazione delle vie urinarie.

### Patologie cardiovascolari

Ipotensione, ipertensione, tachicardia, palpitazioni, infarto del miocardio, aritmie, blocco cardiaco, ictus.

### Patologie del sistema nervoso

Stati confusionali, disturbi della concentrazione, disorientamento, fissazioni, allucinazioni, eccitazione, nervosismo, ansia, agitazione, insonnia, incubi notturni, sordità, formicolio e parestesia alle estremità, neuropatia periferica, mancanza di coordinazione, atassia, tremori, convulsioni, alterazioni nell'EEG, sintomi extrapiramidali, tinnito.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### Patologie endocrine

Rigonfiamento dei testicoli e ginecomastia nel maschio, ingrossamento del seno e galattorrea nella femmina, aumentata o ridotta libido, innalzamento e abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue, sindrome dell'inappropriata secrezione di ADH.

### Patologie gastrointestinali

Nausea, disturbi epigastrici, pirosi, vomito, anoressia, stomatite, alterazione del gusto, diarrea, ittero, rigonfiamento delle parotidi, lingua scura. Raramente si è avuta epatite (inclusi alterata funzionalità epatica e ittero).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Depressione del midollo osseo, incluse agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, porpora, trombocitopenia.

### Patologie dell'occhio

Frequenza "non nota": Secchezza dell'occhio.

### Effetti legati alla classe terapeutica

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni o più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti in trattamento con SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a questo aumentato rischio non è noto.

### Esami diagnostici

Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (frequenza comune).

### Altri

Vertigini, debolezza, affaticamento, cefalea, aumento o perdita di peso, incrementata sudorazione, frequenza ad urinare, midriasi, sonnolenza, alopecia.

Sintomi da astinenza: la brusca sospensione del trattamento dopo somministrazione prolungata può produrre nausea, cefalea e malessere. Questi non sono indicativi di dipendenza.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9. Sovradosaggio**

Con questa categoria di farmaci, il sovradosaggio può provocare la morte del paziente. L'ingestione di molteplici farmaci (alcol incluso) è comune nel sovradosaggio deliberato. Poiché il trattamento del sovradosaggio è complesso e mutevole, si raccomanda al medico di contattare un centro anti-veleni per ottenere informazioni aggiornate in merito. I segni ed i sintomi di tossicità si sviluppano rapidamente dopo una overdose; il controllo in ospedale è quindi richiesto al più presto.

### **Sintomi:**

Il sovradosaggio di Mutabon Antidepressivo può provocare uno qualsiasi degli eventi avversi elencati per la perfenazina o l'amitriptilina cloridrato.

Il sovradosaggio della perfenazina produce solitamente sintomi extrapiramidali, quali discinesia e distonia, come descritto tra gli eventi avversi; tuttavia, essi possono essere mascherati dagli effetti anticolinergici dell'amitriptilina. Altri sintomi possono includere stupore o coma.

Le manifestazioni cliniche dell'overdose da antidepressivi triciclici includono: disritmie cardiache, grave ipotensione, iponatremia, convulsioni e depressione del SNC, coma incluso. Alterazioni elettrocardiografiche, particolarmente nell'asse o nella profondità del QRS, sono indicatori clinicamente significativi della tossicità degli antidepressivi triciclici. I controlli post-immissione in commercio e la letteratura hanno segnalato casi di identificazione della sindrome di Brugada e pattern ECG di Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina. Altri segni di overdose possono comprendere: confusione, disturbi nella concentrazione, allucinazioni visive transitorie, dilatazione delle pupille,

agitazione, riflessi iperattivi, stupore, sonnolenza, rigidità muscolare, vomito, ipotermia, iperpiressia o uno qualunque dei sintomi elencati tra gli eventi avversi.

### **Trattamento:**

Generico: Eseguire un ECG ed iniziare immediatamente il monitoraggio cardiaco. Mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente, istituire una linea endovenosa ed iniziare una disinfezione gastrica. Sono necessarie almeno 6 ore di monitoraggio cardiaco e di osservazione di eventuali segni a carico del SNC o di depressione respiratoria, ipotensione, disritmie cardiache e/o blocco della conduzione e crisi epilettiche. Qualora dovessero verificarsi segni di tossicità in questo periodo di tempo, è richiesto un prolungamento del monitoraggio. Sono stati riportati casi di pazienti deceduti per disritmie fatali avvenute molto dopo il sovradosaggio; tali pazienti avevano evidenza clinica di avvelenamento significativo prima del decesso e la maggior parte di essi era stata sottoposta ad inadeguata disinfezione gastrointestinale. Il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco non dovrebbe guidare la gestione del paziente. Non vi sono antidoti specifici.

Disinfezione gastrointestinale: Tutti i pazienti nei quali si sospetti un sovradosaggio con antidepressivi triciclici dovrebbero essere sottoposti a disinfezione gastrointestinale. Essa dovrebbe comprendere la lavanda gastrica di largo volume seguita dalla somministrazione di carbone attivo. In caso di alterato stato di coscienza, garantire la pervietà delle vie aeree prima della lavanda. L'emesi è controindicata a causa della possibilità di convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale, o reazione distonica della testa o del collo con conseguente aspirazione.

Sistema cardiovascolare: Una durata massima del tracciato QRS delle estremità  $\geq 0,10$  secondi può essere l'indicazione migliore della gravità del sovradosaggio. Sodio bicarbonato per via endovenosa dovrebbe essere somministrato per mantenere il pH sierico nel range compreso tra 7,45 e 7,55. Se la risposta del pH fosse inadeguata, è possibile ricorrere all'iperventilazione. L'uso contemporaneo di iperventilazione e sodio bicarbonato dovrebbe avvenire con estrema cautela, con frequente monitoraggio del pH. Non sono auspicabili valori di pH  $> 7,60$  o di  $pCO_2 < 20$  mmHg. Disritmie che non rispondono alla terapia con sodio bicarbonato/iperventilazione possono reagire a lidocaina, bretilio o fenitoina. Agenti antiaritmici di tipo 1A e 1C sono generalmente controindicati (ad esempio, chinidina, disopiramide e procainamide).

In rari casi, l'emoperfusione può essere benefica nell'instabilità cardiovascolare refrattaria in pazienti con tossicità acuta. Tuttavia, l'emodialisi, la dialisi peritoneale, le trasfusioni e la diuresi forzata sono state generalmente riferite come inefficaci nell'avvelenamento da antidepressivi triciclici.

Sistema nervoso centrale (SNC): Nei pazienti con depressione del SNC, si consiglia l'intubazione precoce a causa del potenziale rapido deterioramento delle condizioni. Le convulsioni possono essere controllate con benzodiazepine o, se queste fossero inefficaci, con altri anticonvulsivanti (ad esempio, fenobarbital, fenitoina). La fisostigmina non è raccomandata tranne che per il trattamento di sintomi mortali che non hanno reagito ad altre terapie, e unicamente dopo consulto con un centro anti-veleni.



Follow-up psichiatrico: Poiché il sovradosaggio è spesso deliberato, i pazienti possono tentare il suicidio con altri mezzi nel corso della fase di recupero. Sarà appropriato un sostegno psichiatrico.

*Popolazione pediatrica:* i principi della gestione di un sovradosaggio nei bambini e negli adulti sono simili. Si raccomanda vivamente al medico di contattare il locale centro anti-veleni per il trattamento specifico in età pediatrica. Anche se Mutabon Antidepressivo non è indicato nei bambini, si può verificare una ingestione accidentale.

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può comportare gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi convulsive, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue e iponatremia.

## **5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicolettici, codice ATC: N06CA01.

Mutabon Antidepressivo combina le proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche di perfenazina, con l'attività antidepressiva dell'amitriptilina.

La perfenazina svolge azioni a tutti i livelli del sistema nervoso centrale, particolarmente a livello dell'ipotalamo e dimostra proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche.

Amitriptilina cloridrato presenta 3 azioni farmacologiche maggiori: sedazione, attività anticolinergica, e blocco del re-uptake delle amine simpaticomimetiche rilasciate nello spazio sinaptico.

Quest'ultima azione è considerata più pertinente nel sollievo della depressione, sebbene il meccanismo preciso della attività antidepressiva clinica non sia conosciuta.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### **Perfenazina:**

##### Assorbimento

Le fenotiazine sono prontamente assorbite dal tratto gastrointestinale e dai siti parenterali.

Dal 60% al 70% di una dose somministrata per via orale viene rimossa rapidamente dal circolo portale e la circolazione enteroepatica è molto attiva.

Ciò dà origine a meno farmaco immodificato in circolo, in confronto a quanto accade dopo una somministrazione parenterale.

##### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, le fenotiazine sono distribuite rapidamente nei tessuti. I farmaci sono molto lipofili e legati in misura elevata a membrane e proteine.

Concentrazioni elevate di farmaco immodificato sono riscontrate nel cervello, mentre i metaboliti predominano in polmoni, fegato, rene e milza.

### Biotrasformazione

Le fenotiazine sono metabolizzate principalmente a livello epatico, attraverso meccanismi di ossidazione, idrossilazione, demetilazione, formazione di sulfossido e coniugazione con acido glucuronico. La farmacocinetica della perfenazina varia con l'idrossilazione della debrisoquina che è mediata dal citocromo P450 2D6 (CYP 2D6) ed è quindi soggetta a polimorfismo - ossia, il 7-10% della popolazione caucasica ed una bassa percentuale di asiatici hanno scarsa o nessuna attività e sono denominati "scarsi metabolizzatori". I soggetti "scarsi metabolizzatori" del CYP 2D6 metabolizzano la perfenazina più lentamente e presenteranno concentrazioni più elevate di questa sostanza rispetto ai metabolizzatori normali o "forti".

L'eliminazione dal plasma può essere più rapida che dai siti ad elevato contenuto lipidico e ad elevato legame, in particolare nel sistema nervoso centrale.

### **Amitriptilina cloridrato:**

#### Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, gli antidepressivi triciclici sono assorbiti in modo relativamente rapido con livelli plasmatici al picco, osservabili entro 2-4 ore.

La quantità di farmaco immodificato disponibile è influenzato dal metabolismo epatico di "first-pass".

I livelli plasmatici di steady-state sono raggiunti generalmente entro 7-21 giorni ed in seguito restano relativamente costanti.

L'emivita di eliminazione di amitriptilina dopo una dose orale unica varia da 10 a 43 ore. Nelle abituali concentrazioni terapeutiche le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi triciclici sono basse.

#### Biotrasformazione

Amitriptilina, una amina terziaria è metabolizzata a nortriptilina, amina secondaria, suo derivato. Il processo di N-demetilazione viene mediato dal citocromo P450 3A4, -2C9, -2D6 e da un enzima non identificato. Sia l'amitriptilina che la nortriptilina sono sottoposte a idrossilazione mediata dal CYP 2D6. I soggetti con ridotta attività del citocromo P450 2D6 ("scarsi metabolizzatori") possono presentare concentrazioni plasmatiche di amitriptilina più elevate di quanto atteso.

La successiva ossidazione, seguita da glucuronazione, porta alla formazione di metaboliti che sono meno attivi dal punto di vista farmacologico.

#### Eliminazione

I principi attivi ed i loro metaboliti sono escreti nelle urine ed attraverso la bile, nelle feci.

### 5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

Gli animali da esperimento tollerano, senza presentare sintomi tossici, dosi di Mutabon Antidepressivo di molto superiori a quelle consigliate nell'uomo, anche per 2-3 mesi di somministrazione.

La **perfenazina**, come la gran parte dei neurolettici, a basse dosi riduce il comportamento esplorativo degli animali, senza eliminarne le capacità discriminative ed inibisce la nutrizione.

Ad alte dosi provoca la caratteristica immobilità catatonica degli animali, che mantengono la posizione in cui vengono collocati, anche se scomoda, con aumento del tono muscolare ed indifferenza alla maggior parte degli stimoli.

Anche a dosi molto elevate la perfenazina non provoca coma e la dose letale è estremamente elevata.

Ci sono evidenze pubblicate indicanti che medicinali fenotiazinici clorurati, come la perfenazina, potenzialmente inducono fotogenotossicità in vitro dopo attivazione con la luce. L'esperienza post marketing non ha identificato alcun aumento di rischio di fotomutagenesi e/o carcinogenesi dovute all'esposizione alla luce, in più di 40 anni di commercializzazione.

L'**amitriptilina cloridrato** provoca intossicazione cerebrale da effetti antimuscarinici, ma anche cardiotossici.

La DL<sub>50</sub> è di 800-900 mg/kg nel ratto e 322 mg/kg nel coniglio. Ratto e coniglio hanno tollerato, rispettivamente, 6-18 mg/kg e 10 mg/kg per 5 giorni la settimana, per 6 e 4 settimane sia sul piano comportamentale sia su quello di laboratorio.

## 6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### 6.1. **Elenco degli eccipienti**

Amido di riso, Lattosio, Magnesio stearato, Povidone, Opadry® pink (Ipromellosa E-464, Macrogol, Titanio diossido E-171, Idrossipropilcellulosa E-463, Eritrosina E-127 lacca di alluminio).

### 6.2. **Incompatibilità**

Non pertinente.

### 6.3. **Periodo di validità**

3 anni.

### 6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

### 6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente blister da 30 compresse rivestite con film da 2 mg + 25 mg.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Neopharmed Gentili S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15  
20143 Milano

## **8. NUMERO DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mutabon Antidepressivo 2 mg + 25 mg compresse rivestite con film, 30 compresse  
AIC: 021460023

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: dicembre 1984  
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

# **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mutabon Forte 4 mg + 25 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: perfenazina 4 mg + amitriptilina cloridrato 25 mg.

Eccipiente con effetti noti:

lattosio, giallo tramonto E-110 lacca di alluminio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Mutabon Forte è indicato nel trattamento di vari disturbi mentali, sia reattivi sia endogeni, caratterizzati dalla coesistenza di ansia, tensione ed agitazione con depressione.

Esso si è rivelato utile nei disturbi psiconeurotici e psicosomatici, nella sindrome da menopausa, nella depressione e ansia associate con malattie organiche, nell'alcoolismo acuto e cronico, nella sindrome depressiva e maniaco-depressiva, nelle reazioni schizofreniche, nelle psicosi involutive, nelle deviazioni sessuali e nei problemi del comportamento associati a deficienza mentale.

Mutabon Forte si dimostra efficace nei pazienti con grave insonnia associata ad ansia e depressione.

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Posologia

Il dosaggio di Mutabon Forte deve essere individualizzato secondo il particolare disturbo da trattare, la durata e la gravità della malattia e la risposta del paziente.

Di solito è sufficiente una compressa di Mutabon Forte 3-4 volte al giorno, generalmente sono necessari diversi giorni di trattamento per apprezzare in pieno l'attività terapeutica del preparato.

Occorre tener presente che l'azione tranquillante si manifesta più rapidamente (2 o 3 giorni) di quella antidepressiva (1 settimana o più); pertanto i sintomi di tensione e di ansietà scompaiono assai prima della sintomatologia depressiva.

Per raggiungere un effetto completo occorrerà continuare il trattamento per diverse settimane; una volta ottenuto il controllo dei sintomi, il medico potrà gradualmente ridurre il dosaggio fino a stabilire la posologia individuale di mantenimento. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Alcuni pazienti, dopo un trattamento iniziale con questo farmaco possono migliorare sufficientemente da richiedere un quantitativo di perfenazina inferiore ai 4 mg presenti in Mutabon Forte; in tali casi si potrà continuare la terapia con Mutabon Antidepressivo che contiene solo 2 mg di perfenazina. A volte può invece essere necessario aggiungere a Mutabon Forte un ulteriore quantitativo di perfenazina nei casi in cui l'ansia e l'eccitazione rappresentano il disturbo primario, per cui è desiderabile un maggior effetto antipsicotico.

Nei pazienti con grave irrequietezza ed agitazione psicomotoria o insonnia persistente, è consigliabile somministrare 1 o 2 compresse di Mutabon Forte la sera mezz'ora prima di coricarsi e le rimanenti compresse durante la giornata.

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Forte in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

#### *Anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione della posologia.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sono stati riferiti casi di allergenicità crociata con altri farmaci a struttura chimica analoga.

Glaucoma, aumento della pressione endo-oculare, ipertrofia prostatica, ritenzione urinaria sospetta o accertata, miastenia grave, discrasia ematica, depressione del midollo osseo o danno epatico.

La somministrazione di Mutabon Forte è controindicata in associazione a farmaci depressivi del S.N.C. (barbiturici, alcool etilico, narcotici, analgesici, antistaminici).

Negli stati comatosi e di grave ottundimento e nei gravi stati di depressione.

Turbe della emopoiesi (evitare pertanto la somministrazione contemporanea di farmaci potenzialmente leucopenizzanti).

In pazienti con danno cerebrale sottocorticale presunto o accertato, con o senza danno ipotalamico, in quanto in tali pazienti può insorgere una reazione ipertermica con temperature superiori ai 40°C, talvolta non fino a 14 o 16 ore dalla somministrazione del farmaco. Utili per il trattamento di tale reazione sono l'impacco di ghiaccio su tutto il corpo e la somministrazione di antipiretici.

Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento.

Onde evitare manifestazioni anche gravi, crisi iperpiretiche fino alle convulsioni, al coma ed all'exitus, il prodotto non deve essere somministrato in associazione con gli IMAO, nè prima che siano trascorse almeno 2 settimane dall'interruzione di un trattamento precedente con detti farmaci, per

permettere la scomparsa degli effetti degli IMAO ed ogni possibile potenziamento.

Amitriptilina cloridrato non è consigliata nel corso della fase acuta di ripresa dopo infarto del miocardio.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché le fenotiazine e gli antidepressivi triciclici influiscono su molte funzioni organiche, il loro uso sicuro ed efficace richiede un pretrattamento e periodici test di laboratorio, soprattutto durante trattamenti ad alte dosi o prolungati. Periodicamente devono essere controllate la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se c'è il sospetto che il farmaco induca effetti cardiovascolari, deve essere fatto un elettrocardiogramma. Se compaiono anomalie nei test di funzionalità epatica o renale, il trattamento con Mutabon Forte deve essere interrotto.

La possibilità di suicidio in pazienti depressi continua durante il trattamento fino a che non si verifichi una significativa remissione dei sintomi. Pazienti con tendenze suicide non devono avere accesso a grandi quantità di Mutabon Forte.

Nei pazienti trattati con neurolettici si può sviluppare discinesia tardiva. I pazienti più anziani sono maggiormente a rischio della malattia. Sia il rischio di sviluppare la sindrome che la possibilità che essa divenga irreversibile aumentano con la durata del trattamento e con la dose totale cumulativa di neurolettici somministrata al paziente. Comunque, sebbene meno frequentemente, la sindrome può svilupparsi anche dopo periodi relativamente brevi di terapia con basse dosi.

Se il trattamento neurolettico viene eliminato, la discinesia tardiva può avere una remissione, parziale o completa. Il trattamento neurolettico di per sé può comunque sopprimere (o eliminare parzialmente) i segni e i sintomi della sindrome, e pertanto mascherare l'avanzare della malattia. Nei pazienti che necessitano di un trattamento cronico, occorre prevedere la dose più bassa e la durata più breve del trattamento utili a produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di continuare con il trattamento deve essere periodicamente valutata.

Se in un paziente appaiono i segni e i sintomi della discinesia tardiva, si deve considerare di sospendere il farmaco. Comunque, alcuni pazienti possono necessitare del trattamento anche in presenza della sindrome.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato sindrome neurolettica maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi (irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie); alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della s.n.m. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

In generale, occorre osservare le stesse precauzioni che si seguono durante la somministrazione singola dei due componenti.

La perfenazina può abbassare la soglia delle convulsioni in soggetti predisposti. Deve essere utilizzata con prudenza in situazioni di astinenza da alcool e in soggetti con patologia convulsiva. Se il paziente è in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, può essere necessario un aumento della dose di tali farmaci quando vengono utilizzati unitamente a Mutabon Forte.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Forte in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

### Perfenazina

Come per tutti i derivati della fenotiazina, la perfenazina non deve essere utilizzata indiscriminatamente. Alcuni degli effetti indesiderati della perfenazina tendono a comparire più frequentemente quando vengono somministrate dosi elevate. Comunque, come con altre fenotiazine, i pazienti trattati con perfenazina devono essere mantenuti sotto stretto controllo. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Particolare attenzione va posta nel somministrare la perfenazina a pazienti affetti da feocromocitoma o da insufficienza mitralica, per gli eventuali effetti ipotensivi che si possono verificare, controllabili peraltro con noradrenalina. L'effetto antiemetico della perfenazina può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di affezioni come l'ostruzione intestinale, la sindrome di Reye, i tumori cerebrali o altre encefalopatie.

Poiché la perfenazina determina un aumento del livello plasmatico della prolattina, i prodotti contenenti fenotiazine devono essere usati con opportuna attenzione nelle donne con neoplasia mammaria.

Durante la fase post-operatoria in pochi pazienti in trattamento con fenotiazine si è verificata aspirazione di vomito. Anche se non è stata stabilita una relazione causale, questa possibile evenienza deve essere tenuta in considerazione durante la gestione post-operatoria.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico che ricevono alte dosi di perfenazina, devono essere attentamente controllati per la possibile comparsa di fenomeni di ipotensione. Inoltre, può rendersi necessaria la riduzione delle quantità di anestetici o sedativi del sistema nervoso centrale (SNC).

Usare con cautela in soggetti esposti a temperature troppo alte o troppo basse in quanto le fenotiazine possono compromettere gli ordinari meccanismi di termoregolazione.

Un significativo aumento della temperatura corporea, non spiegabile altrimenti, può suggerire un'intolleranza alla perfenazina; in tal caso, interrompere la terapia.

Poiché sono state riportate reazioni di ipersensibilità alle fenotiazine, i pazienti in trattamento con questi farmaci devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare.

Periodicamente devono essere controllati la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se insorgono discrasie ematiche o anomalie nei valori di funzionalità epatica, il trattamento deve essere interrotto. Se i valori dell'azotemia (BUN) divenissero anormali, il trattamento deve essere interrotto.



L'utilizzo di derivati della fenotiazina in pazienti con diminuita funzionalità renale deve essere intrapreso con cautela.

La perfenazina può aumentare lo stato di rigidità muscolare in individui predisposti o già affetti da morbo di Parkinson o da forme Parkinson-simili, o da altri disturbi motori.

La condotta della terapia deve essere improntata a particolare cautela in tutti i casi seguenti e cioè: in soggetti con anamnesi di epilessia o di fatti convulsivi, nei pazienti in astinenza da alcool, nei cardiopazienti specie se anziani, nell'arteriosclerosi cerebrale, nei pazienti con una storia di ritenzione urinaria o di ostruzione intestinale o di stenosi pilorica, nei nefro od epatopazienti gravi, negli ipertiroidei e in coloro che sono in corso di trattamento con ormoni tiroidei, nei soggetti esposti ad alte temperature, nei pazienti con danno respiratorio, dovuto a infezioni polmonari acute o a disturbi respiratori cronici, come asma grave o enfisema.

Deve essere evitato l'uso di alcool, in quanto potrebbe potenziare gli effetti del farmaco, compresa ipotensione. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare nei pazienti che fanno abuso di alcool.

Nei pazienti in terapia a lungo termine, devono essere presi in considerazione il possibile verificarsi di danno epatico, di depositi corneali o lenticolari, di alterazioni alla retina e di discinesia irreversibile (vedere per quest'ultima lo specifico paragrafo "4.8 Effetti indesiderati").

I pazienti devono essere attentamente controllati per quanto riguarda gli effetti ematologici, specialmente fra la quarta e la decima settimana di terapia, per la comparsa improvvisa di mal di gola o di altri segni di infezione. Se la conta dei globuli bianchi diminuisce e la conta differenziale mostra una significativa diminuzione dei granulociti, il farmaco deve essere interrotto e deve essere iniziata un'appropriata terapia. Tuttavia, un leggero abbassamento dei globuli bianchi non è di per sé indicativo per l'interruzione del trattamento.

Poiché sono stati riferiti casi di fotosensibilità, si deve evitare l'esposizione al sole durante il trattamento con fenotiazine.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per gli altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Mutabon Forte deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke. Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento QT.

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poiché pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con "Mutabon Forte" e devono essere intraprese opportune misure preventive.

### **Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza**

Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.

“Mutabon Forte” non è autorizzato per il trattamento di disturbi comportamentali correlati a demenza.

### **Amitriptilina cloridrato**

Nei pazienti sottoposti a trattamento con un inibitore delle monoaminoossidasi, si raccomanda un intervallo di due settimane o più tra l'interruzione della somministrazione dell'inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con Mutabon Forte compresse al fine di permettere la guarigione dagli effetti dell'inibitore delle MAO ed evitarne un possibile potenziamento. Il trattamento con Mutabon Forte compresse dovrebbe iniziare con cautela in tali pazienti, con un graduale aumento della dose fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Monitorare attentamente i pazienti con disturbi cardiovascolari nel corso di terapia con Mutabon Forte. I farmaci antidepressivi triciclici agiscono in modo marcato sul sistema cardiovascolare, anche a dosi terapeutiche. Tali farmaci, tra cui amitriptilina cloridrato, hanno provocato aritmie, tachicardia sinusale e prolungamento dei tempi di conduzione, particolarmente se somministrati ad alte dosi. Infarto del miocardio e ictus sono stati riportati con farmaci di questa categoria.

A causa dell'attività anticolinergica dell'amitriptilina cloridrato, Mutabon Forte compresse deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ed aumentata pressione endoculare nonché nei pazienti con ritenzione urinaria presente o anticipata. Anche dosi usuali possono provocare nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso gravi incrementi della pressione endoculare.

Un severo controllo è necessario durante la somministrazione di amitriptilina cloridrato a pazienti ipertiroidei ovvero a soggetti sottoposti a trattamento con farmaci tiroidei.

Nelle psicosi maniaco-depressive, i pazienti depressi possono passare alla fase maniacale se trattati con un agente antidepressivo triciclico. I pazienti con sintomatologia paranoide possono manifestare un eccesso di tali sintomi. L'azione tranquillante di Mutabon Forte compresse può ridurre la possibilità di comparsa di questo effetto.

Sono stati riportati sia innalzamenti che abbassamenti dei livelli di zucchero nel sangue.

Il rischio della elettroshockterapia può essere incrementato dalla concomitante somministrazione di amitriptilina cloridrato. Tale trattamento concomitante dovrebbe essere limitato a pazienti per i quali esso è ritenuto assolutamente essenziale.

Se possibile, interrompere la terapia con Mutabon Forte compresse alcuni giorni prima di un intervento di chirurgia elettiva.

Mutabon Forte non deve essere somministrato contemporaneamente alla guanetidina o a composti ad azione simile, poiché l'amitriptilina, come altri antidepressivi triciclici, può bloccare l'effetto antipertensivo di questi farmaci. Se si instaura ipotensione, non si deve somministrare epinefrina (adrenalina) poiché la sua azione è bloccata e parzialmente invertita dalla perfenazina. Se occorre un vasopressore, può essere utilizzata la norepinefrina. Ipotensione acuta grave si è verificata con l'uso delle fenotiazine ed in particolare più facilmente in pazienti con insufficienza mitralica o feocromocitoma. In pazienti con feocromocitoma può insorgere ipertensione di rimbalzo.

## Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Mutabon Forte e medicinali contenenti buprenorfina può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con farmaci contenenti buprenorfina, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

**ABUSO E DIPENDENZA DAL FARMACO:** Generalmente, le fenotiazine, perfenazina inclusa, non provocano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito dell'improvvisa interruzione di una terapia ad alto dosaggio, sono stati riferiti gastrite, nausea, vomito, vertigini, tremori ed iperattività motoria. Studi suggeriscono che tali sintomi possono essere ridotti con la somministrazione continuata di agenti antiparkinson per alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento con le fenotiazine.

L'utilità dell'amitriptilina nel trattamento della depressione è stata ampiamente dimostrata; tuttavia, si dovrebbe comprendere che l'abuso di amitriptilina tra i tossico-dipendenti non è raro.

L'improvvisa interruzione della terapia con antidepressivi triciclici a dosi elevate può provocare sintomi a cascata, tra cui malessere, brividi, corizza, dolore muscolare, cefalea, nausea, vomito, ansia, instabilità, capogiri e acatisia. Questi sintomi non sono indicativi di assuefazione.

## **IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO**

### Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Mutabon Forte è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto

con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Nel periodo post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie. Si raccomanda prudenza nei pazienti con bradicardia significativa, insufficienza cardiaca non compensata o nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT. I disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesiemia) sono noti come condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Il medicinale contiene **lattosio**, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Mutabon Forte contiene colorante Giallo tramonto (E-110) che può causare reazioni allergiche.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Perfenazina

La somministrazione concomitante di fenotiazine può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale (SNC) di oppiacei, barbiturici o altri sedativi, antistaminici, anestetici, tranquillanti, alcool (etanolo) e meperidina (e di altri analgesici oppiacei), per cui può essere necessaria una riduzione delle dosi di questi agenti e bisogna evitare sovradosaggio. Analogamente, l'uso concomitante di questi prodotti può potenziare le fenotiazine.

L'associazione con altri psicofarmaci, con anticolinergici o simpaticomimetici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico, onde evitare effetti indesiderabili da interazione.

Usare con cautela in pazienti trattati con atropina o farmaci simili a causa di effetti additivi anticolinergici ed anche in pazienti che saranno esposti a temperature elevate o insetticidi fosforo organici.

L'uso di alcool deve essere evitato poiché si possono avere effetti additivi e ipotensione. I pazienti devono essere avvertiti che possono essere più sensibili all'alcool quando vengono trattati con Mutabon Forte. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare in pazienti che assumono alcool in modo eccessivo a causa del potenziamento degli effetti del farmaco.

Mutabon Forte va somministrato con cautela in concomitanza a terapia antiipertensiva con reserpina, guanetidina, metildopa, beta-bloccanti o

composti simili. L'eventuale comparsa di ipotensione può essere controllata con noradrenalina (non adrenalina, in quanto la sua attività è antagonizzata dalla perfenazina).

La somministrazione contemporanea di cimetidina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina ed i relativi effetti anticolinergici.

Se il paziente è in trattamento con anticonvulsivanti può essere richiesta una dose maggiore di questi farmaci in concomitanza alla somministrazione di perfenazina.

Occorre usare cautela in caso di somministrazione concomitante di perfenazina e fenitoina.

Gli antipsicotici possono provocare un aumento o una diminuzione dei livelli sierici di fenitoina.

I barbiturici possono ridurre i livelli plasmatici delle fenotiazine e le fenotiazine possono ridurre i livelli dei barbiturici.

I livelli plasmatici di propranololo (farmaco bloccante i recettori beta-adrenergici) e delle fenotiazine sono entrambi aumentati se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

Gli antiacidi a base di sali di alluminio possono inibire l'assorbimento delle fenotiazine.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

### **Amitriptilina cloridrato**

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di farmaci antidepressivi triciclici e degli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) provoca reazioni simili ad un avvelenamento da atropina con conseguenti crisi iperpiretiche, convulsioni e morte. Questi effetti si sono solitamente verificati a seguito di sovradosaggio o somministrazione parenterale di entrambi i farmaci. A seguito della somministrazione per via orale dei due farmaci a dosaggio terapeutico sono stati riferiti ipertensione non fatale, ipertensione, tachicardia, confusione e convulsioni.

La somministrazione concomitante di cimetidina e antidepressivi triciclici può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi ultimi. Gravi sintomi anticolinergici sono stati associati ad elevati livelli di antidepressivi triciclici nel siero. Quando il trattamento con tale componente è stato introdotto in pazienti che già assumevano cimetidina, si sono osservate concentrazioni sieriche stabili (steady-state) più elevate di quanto atteso. Diversamente, valori minori delle concentrazioni sieriche steady-state di antidepressivi triciclici sono stati riportati all'interruzione del trattamento con cimetidina. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose.

L'uso concomitante di amitriptilina e anticolinergici o amine simpaticomimetiche, tra cui epinefrina associata ad anestetici locali, può incrementare l'attività dell'amitriptilina o dell'amina simpaticomimetica. Occorre uno stretto monitoraggio del paziente e un attento aggiustamento del dosaggio. Gli accentuati effetti pressori e cardiaci dei simpaticomimetici possono essere fatali.

La combinazione con elevate dosi di etcorvinolo dovrebbe essere impiegata con cautela in quanto in pazienti sottoposti a trattamento con tale associazione di farmaci è stata riferita la comparsa di delirio transitorio.

Il trattamento concomitante con amitriptilina ed elettroshock-terapia può aumentare i pericoli di tale trattamento che deve essere limitato ai soli pazienti per i quali sia assolutamente indispensabile.

La combinazione di amitriptilina e guanetidina può antagonizzare l'effetto antipertensivo della guanetidina. I farmaci triciclici bloccano l'uptake dei neuroni adrenergici della guanetidina e dei composti con effetto simile. Sarà necessario un aggiustamento della dose della guanetidina o del farmaco triciclico. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di Mutabon compresse e guanetidina o composti con effetto simile. Ove possibile, viene richiesto un controllo dell'ipertensione prima di iniziare il trattamento con farmaci antidepressivi ed è necessario verificare settimanalmente la pressione sanguigna nel corso del primo mese di tale trattamento.

L'impiego concomitante di amitriptilina, anticolinergici o antistaminici può potenziarne gli effetti anticolinergici. L'aumentata attività anticolinergica può causare ileo paralitico o offuscamento della vista e può influire sulla pressione endoculare dei pazienti con glaucoma.

L'uso concomitante di amitriptilina e agenti con azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), quali alcool, barbiturici, sedativi o analgesici oppiacei, può potenziare gli effetti depressori sul SNC, tra cui la depressione respiratoria. L'assunzione concomitante di amitriptilina e diazepam risulta in un aumento dell'emivita e dei livelli plasmatici costanti dell'amitriptilina. Questa interazione varia in modo molto importante tra i vari soggetti.

L'uso concomitante di amitriptilina e reserpina può antagonizzare gli effetti della reserpina.

L'uso concomitante di amitriptilina ed anticonvulsivanti può ridurre il controllo effettivo delle convulsioni nei pazienti epilettici.

Sembra che gli agenti triciclici possano agire da deboli induttori del metabolismo del farmaco.

Gli effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici possono rallentare la motilità gastrointestinale in modo tale da interferire con l'assorbimento di vari altri farmaci. Inoltre, il ritardato transito dallo stomaco può risultare nella inattivazione di farmaci quali levodopa e fenilbutazone.

Poiché sodio valproato e valpromide possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina, si raccomanda un monitoraggio clinico.

Mutabon Forte e medicinali contenenti buprenorfina

Mutabon Forte deve essere usato con cautela se somministrato insieme a medicinali contenenti buprenorfina in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

### **Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450 2D6**

L'attività biochimica dell'isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisoquina idrossilasi) che metabolizza il farmaco è ridotta in un sottogruppo della popolazione caucasica (circa il 7-10% della popolazione caucasica è composta da soggetti detti "scarsi metabolizzatori"); non sono tuttavia disponibili stime affidabili sulla prevalenza della ridotta attività dell'isoenzima P450 2D6 nelle

popolazioni asiatiche, africane e altre. Gli “scarsi metabolizzatori” presentano concentrazioni plasmatiche di antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants, TCA) più elevate di quanto atteso, dopo somministrazione di dosaggi usuali. A seconda della frazione del farmaco metabolizzata dal P450 2D6, l'aumento della concentrazione plasmatica può essere minimo o abbastanza elevato (pari a 8 volte l'aumento dell'AUC plasmatica dell'antidepressivo triciclico). In uno studio su 45 pazienti anziani affetti da demenza e trattati con perfenazina, i 5 pazienti identificati in modo prospettico come “scarsi metabolizzatori” di P450 2D6 hanno presentato effetti collaterali significativamente maggiori nel corso dei primi 10 giorni di trattamento rispetto ai 40 “forti metabolizzatori”; dopo tale periodo, i gruppi hanno teso a convergere. La fenotipizzazione prospettica dei pazienti anziani prima del trattamento neurolettico permette di identificare i soggetti a rischio di eventi avversi.

Inoltre, alcuni farmaci inibiscono l'attività di questo isoenzima e rendono i soggetti metabolizzatori normali simili agli scarsi metabolizzatori. Un individuo stabile ad un dato dosaggio di TCA può sviluppare una fortissima tossicità se viene sottoposto a terapia concomitante con uno di detti farmaci inibitori. I farmaci inibitori del citocromo P450 2D6 ne comprendono alcuni che non vengono metabolizzati dall'enzima (chinidina, cimetidina) e molti che sono dei substrati del P450 2D6 (molti altri antidepressivi, le fenotiazine e gli antiaritmici di tipo 1C propafenone e flecainide). Tutti gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, la sertralina e la paroxetina e gli inibitori moderati della ricaptazione (SNRI, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), come la duloxetina, inibiscono il P450 2D6, ma l'ampiezza di tale inibizione può variare. La misura in cui le interazioni dei TCA con gli SSRI e la duloxetina (SNRI) potrebbero porre problemi clinici dipende dal grado di inibizione e dalla farmacocinetica del SSRI coinvolto e della duloxetina. Ciononostante, occorre cautela nella somministrazione combinata di TCA e qualsiasi SSRI, o di duloxetina (SNRI), e anche nel passaggio da una categoria di farmaci all'altra. Particolarmente importante il fatto che debba trascorrere un tempo sufficiente prima di iniziare il trattamento con TCA in un paziente che abbia interrotto l'assunzione di fluoxetina: ciò a causa della lunga emivita del metabolita parente e attivo (possono essere necessarie almeno 5 settimane).

L'uso concomitante di antidepressivi triciclici e farmaci che possono inibire il citocromo P450 2D6 può richiedere dosi inferiori a quelle comunemente prescritte sia per gli antidepressivi triciclici che per gli altri farmaci. Inoltre, laddove uno di questi altri farmaci viene eliminato dalla combinazione terapeutica, potrà essere richiesta una dose maggiore di antidepressivo triciclico. E' auspicabile monitorare i livelli plasmatici dei TCA quando questi vengono somministrati insieme ad un altro farmaco noto per essere un inibitore del P450 2D6 (vedere anche Farmacologia clinica).

**INTERAZIONI TRA FARMACO E TEST DI LABORATORIO:** I metaboliti urinari delle fenotiazine possono rendere le urine scure, dando risultati falso-positivi per urobilinogeno, amilasi, uroporfirine, porfobilinogeni e acido 5-idrossi-indolacetico.

I pazienti che ricevono dosi terapeutiche di fenotiazine possono presentare alterazioni elettrocardiografiche, come un allungamento dell'intervallo QT accompagnato da un ampliamento, smussamento e da una incisione dell'onda

T. A dosi più elevate si possono verificare un abbassamento e l'inversione dell'onda T.

La principale alterazione elettrocardiografica osservata con amitriptilina consiste nell'appiattimento o nell'inversione delle onde T. A seguito di sovradosaggio si osservano ampliamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, nonché segmenti ST e onde T anomali.

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva e produrre quadri elettroencefalografici anomali.

La perfenazina può aumentare i livelli di iodio legati alle proteine plasmatiche senza causare tirotossicosi clinica.

Poiché le fenotiazine possono causare una diminuzione della secrezione adrenocorticoide come conseguenza di un diminuito rilascio di corticotropina, la perfenazina può interferire con il test al metirapone di funzionalità ipotalamo-ipofisaria.

Nelle pazienti in trattamento con fenotiazine il test di gravidanza effettuato sulle urine può fornire risultati sia falsi positivi che falsi negativi.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento**

Mutabon Forte compresse dovrebbe essere utilizzato nel corso della gravidanza, accertata o presunta, e nel corso dell'allattamento, solo se i benefici potenziali per la madre giustificano i rischi potenziali per il feto od il bambino.

##### Gravidanza

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso Mutabon Forte durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

##### Allattamento

La perfenazina viene escreta rapidamente nel latte materno e potrebbe causare effetti indesiderati nel neonato allattato al seno. L'amitriptilina è stata misurata nel latte umano. La sicurezza di impiego di Mutabon Forte nel corso dell'allattamento non è stata stabilita; quindi, nel somministrare il farmaco alle madri che allattano è necessario valutare i possibili benefici rispetto ai possibili rischi per la madre ed il bambino.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Durante la terapia con Mutabon Forte, i soggetti addetti a macchinari o alla guida di veicoli devono usare prudenza, poiché il prodotto può indurre variazioni del tempo di reazione.



## 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di Mutabon Forte sono gli stessi dei suoi componenti, perfenazina e amitriptilina cloridrato. Non sono stati riferiti effetti dovuti unicamente alla loro associazione in Mutabon Forte.

### **Perfenazina**

Non tutti gli eventi avversi riportati di seguito sono stati riferiti con l'uso di perfenazina; tuttavia, a causa delle analogie farmacologiche tra i vari derivati delle fenotiazine è necessario considerarli singolarmente. Con il gruppo delle piperazine (a cui appartiene la perfenazina) i sintomi più comuni sono quelli extrapiramidali mentre altri sono meno frequenti (ad esempio, sedazione, ittero, discrasia ematica, convulsioni ed effetti sul sistema nervoso autonomo).

#### Patologie del Sistema nervoso

Reazioni extrapiramidali: opistotono, trisma, torcicollo, torcicollo spastico, dolore e intorpidimento agli arti, irrequietezza motoria, crisi oculogire, iperriflessia, distonia, inclusi protrusione, alterazione del colore, dolore e arrotolamento della lingua, spasmo tonico dei muscoli masticatori, senso di costrizione alla gola, dizione confusa, disfagia, impossibilità a star seduti, discinesia, parkinsonismo e atassia. La loro incidenza e gravità di norma aumenta con l'aumento del dosaggio, ma vi è una considerevole variazione individuale nella tendenza a sviluppare tali sintomi. I sintomi extrapiramidali possono solitamente essere controllati con l'uso concomitante di agenti anti-parkinsoniani, quali benztropina mesilato, e/o con la riduzione del dosaggio. Tuttavia, in alcuni casi le reazioni extrapiramidali possono persistere dopo l'interruzione del trattamento con perfenazina.

#### Discinesia persistente tardiva

Come con tutti gli agenti antipsicotici, la discinesia tardiva può comparire in alcuni pazienti in terapia a lungo termine ovvero può insorgere dopo l'interruzione del trattamento. Sebbene il rischio sembri maggiore negli anziani, specialmente nelle donne, trattati con alte dosi di farmaco, tale fenomeno può anche verificarsi in pazienti di ambo i sessi e nei bambini. I sintomi sono persistenti ed in alcuni pazienti sembrano irreversibili. Non sono note terapie efficaci per la discinesia tardiva: i farmaci anti-parkinson normalmente non alleviano i sintomi di tale sindrome. Sebbene molto meno comunemente che con l'uso prolungato, questa sindrome può svilupparsi dopo periodi di trattamento relativamente brevi e a basse dosi. Qualora insorgessero questi sintomi, si suggerisce di interrompere il trattamento con tutti gli agenti antipsicotici. La sindrome potrebbe venire nascosta qualora fosse necessario istituire nuovamente il trattamento, aumentare il dosaggio o passare ad un altro agente antipsicotico. Lievi movimenti vermicolari della lingua possono essere un segno precoce della sindrome. Interrompendo il trattamento in questo momento, la sindrome completa potrebbe non svilupparsi.

#### Altri effetti sul sistema nervoso

Edema cerebrale; anomalie delle proteine del fluido cerebrospinale; attacchi convulsivi, particolarmente in pazienti con anomalie dell'EEG o con storia di tali disturbi, e cefalea.

In pazienti trattati con farmaci neurolettici è stata segnalata sindrome neurolettica maligna (SNM). E' una sindrome relativamente non comune, potenzialmente letale, caratterizzata da grave disfunzione extrapiramidale, accompagnata da rigidità ed eventualmente stupor o coma, ipertermia e disturbi autonomi, tra cui effetti cardiovascolari (polso irregolare, tachicardia). Non esiste alcun trattamento specifico; la somministrazione del farmaco neurolettico dovrebbe essere interrotta immediatamente e si dovrebbe iniziare un trattamento di supporto intensivo idoneo. Se dopo la guarigione dalla SNM per il paziente è richiesto un trattamento con farmaci antipsicotici, è consigliabile un monitoraggio cautelativo, in quanto la SNM potrebbe ripresentarsi.

Può subentrare sonnolenza, soprattutto nel corso della prima o seconda settimana di trattamento; dopo di che, solitamente, tale disturbo scompare. Gli effetti ipnotici sembrano essere minimi, specialmente in pazienti cui è permesso rimanere attivi.

#### Eventi avversi a livello comportamentale

Aggravamento paradossale di sintomi psicotici, stati simil-catatonici, reazioni paranoiche, letargia, eccitamento paradossale, irrequietezza, iperattività, confusione notturna, sogni bizzarri e insonnia. Iperriflessia è stata riferita nel neonato quando una fenotiazina è stata somministrata nel corso della gravidanza.

#### Effetti del sistema autonomo

Occasionalmente secchezza delle fauci o salivazione, nausea, vomito, ritenzione gastrica, diarrea, anoressia, stipsi, stitichezza ostinata, fecaloma, ritenzione urinaria, frequente bisogno di urinare o incontinenza, paralisi della vescica, poliuria, congestione nasale, pallore, miosi, midriasi, visione offuscata, glaucoma, sudorazione, ipertensione, ipotensione e alterata frequenza del polso. Significativi effetti autonomi sono risultati poco frequenti in pazienti trattati con meno di 24 mg di perfenazina al giorno.

A seguito di terapia con fenotiazina può occasionalmente verificarsi ileo adinamico che, se grave, può causare complicanze e decesso. Ciò è particolarmente preoccupante nei pazienti psichiatrici che possono non richiedere spontaneamente di essere trattati per tale condizione.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Si possono verificare orticaria, eritema, eczema, dermatite esfoliativa, prurito, fotosensibilità, asma, febbre, reazioni anafilattoidi ed edema della laringe. Edema angioneurotico e dermatite da contatto sono stati riferiti nel personale infermieristico che ha somministrato le fenotiazine. In casi estremamente rari, l'idiosincrasia individuale ovvero l'ipersensibilità alle fenotiazine hanno causato edema cerebrale, collasso circolatorio e decesso.

#### Patologie endocrine

Lattazione, galattorrea, moderato ingrossamento mammario nelle donne e ginecomastia negli uomini dopo dosi elevate, disturbi del ciclo mestruale, amenorrea, alterazioni della libido, inibizione dell'eiaculazione, falsi positivi nei test di gravidanza, iperglicemia, ipoglicemia, glicosuria, sindrome della secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH).

### Patologie cardiovascolari

Ipotensione posturale, tachicardia (specialmente con improvviso marcato aumento del dosaggio), bradicardia, arresto cardiaco, svenimento e capogiri. Talvolta l'effetto ipotensivo può provocare una condizione simile allo shock. Alterazioni non specifiche (effetto simil-chinidinic), solitamente reversibili, dell'ECG sono state osservate in alcuni pazienti sottoposti a trattamento con tranquillanti fenotiazinici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

In pazienti sottoposti a trattamento con fenotiazine è stata occasionalmente riferita morte improvvisa. In alcuni casi, il decesso era dovuto apparentemente ad arresto cardiaco; in altri, la causa sembrava essere asfissia dovuta ad insufficienza del riflesso della tosse. In alcuni pazienti non è stato possibile determinare la causa di morte né stabilire se la morte fosse da attribuire alla fenotiazina.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Agranulocitosi, eosinofilia, leucopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica e pancitopenia. La maggior parte dei casi di agranulocitosi sono avvenuti tra la quarta e la decima settimana di terapia.

### Patologie epatiche

Può insorgere danno epatico (stasi biliare). L'ittero - che compare solitamente tra la seconda e la quarta settimana di trattamento - è considerato come una reazione di ipersensibilità. L'incidenza è bassa. Il quadro clinico assomiglia a quello dell'epatite infettiva ma con le caratteristiche di laboratorio dell'ittero ostruttivo. E' solitamente reversibile; tuttavia è stato riportato ittero cronico.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (frequenza non nota. Vedere paragrafo 4.6).

### Altri effetti

Particolari fattori collegati alla terapia a lungo termine comprendono: pigmentazione cutanea, soprattutto nelle aree esposte; alterazioni oculari che consistono nel deposito di fine sostanza particellare nella cornea e nel cristallino e che, nei casi più gravi, arrivano a opacità del cristallino a forma stellare; cheratopatie epiteliali; alterazioni retiniche; retinopatia pigmentaria.

Sono stati osservati inoltre: edema periferico; effetto epinefrinico inverso; aumento della PBI non attribuibile ad un aumento della tiroxina; gonfiore parotideo (raro); iperpiressia; sindrome simile al lupus eritematoso sistemico; aumento dell'appetito e del peso; polifagia; fotofobia; debolezza muscolare.

## **Amitriptilina cloridrato**

Sebbene con i farmaci antidepressivi, inclusa l'amitriptilina cloridrato, sia stata riferita l'attivazione di una schizofrenia latente, essa può essere evitata in alcuni casi con Mutabon Forte, grazie all'effetto antipsicotico della perfenazina. Alcuni esempi di convulsioni epilettiformi sono stati riferiti in pazienti schizofrenici cronici nel corso di trattamento con amitriptilina cloridrato.

Con l'impiego di un antidepressivo triciclico si dovranno prendere in considerazione le seguenti reazioni avverse:

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rash, prurito, orticaria, fotosensibilizzazione, edema del volto e della lingua.

### Effetti anticolinergici

Secchezza delle fauci, visione offuscata, disturbi dell'accomodazione, stipsi, ileo paralitico, ritenzione urinaria, dilatazione delle vie urinarie.

### Patologie cardiovascolari

Ipotensione, ipertensione, tachicardia, palpitazioni, infarto del miocardio, aritmie, blocco cardiaco, ictus.

### Patologie del sistema nervoso

Stati confusionali, disturbi della concentrazione, disorientamento, fissazioni, allucinazioni, eccitazione, nervosismo, ansia, agitazione, insonnia, incubi notturni, sordità, formicolio e parestesia alle estremità, neuropatia periferica, mancanza di coordinazione, atassia, tremori, convulsioni, alterazioni nell'EEG, sintomi extrapiramidali, tinnito.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedi paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### Patologie endocrine

Rigonfiamento dei testicoli e ginecomastia nel maschio, ingrossamento del seno e galattorrea nella femmina, aumentata o ridotta libido, innalzamento e abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue, sindrome dell'inappropriata secrezione di ADH.

### Patologie gastrointestinali

Nausea, disturbi epigastrici, pirosi, vomito, anoressia, stomatite, alterazione del gusto, diarrea, ittero, rigonfiamento delle parotidi, lingua scura. Raramente si è avuta epatite (inclusi alterata funzionalità epatica e ittero).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Depressione del midollo osseo, incluse agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, porpora, trombocitopenia.

### Patologie dell'occhio

Frequenza "non nota": Secchezza dell'occhio.

### Effetti legati alla classe terapeutica

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni o più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti in trattamento con SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a questo aumentato rischio non è noto.

### Esami diagnostici

Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (frequenza comune).

### Altri

Vertigini, debolezza, affaticamento, cefalea, aumento o perdita di peso, incrementata sudorazione, frequenza ad urinare, midriasi, sonnolenza, alopecia.

Sintomi da astinenza: la brusca sospensione del trattamento dopo somministrazione prolungata può produrre nausea, cefalea e malessere. Questi non sono indicativi di dipendenza.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9. Sovradosaggio**

Con questa categoria di farmaci, il sovradosaggio può provocare la morte del paziente. L'ingestione di molteplici farmaci (alcol incluso) è comune nel sovradosaggio deliberato. Poiché il trattamento del sovradosaggio è complesso e mutevole, si raccomanda al medico di contattare un centro anti-veleni per ottenere informazioni aggiornate in merito. I segni ed i sintomi di tossicità si sviluppano rapidamente dopo una overdose; il controllo in ospedale è quindi richiesto al più presto.

### **Sintomi:**

Il sovradosaggio di Mutabon Forte può provocare uno qualsiasi degli eventi avversi elencati per la perfenazina o l'amitriptilina cloridrato.

Il sovradosaggio della perfenazina produce solitamente sintomi extrapiramidali, quali discinesia e distonia, come descritto tra gli eventi avversi; tuttavia, essi possono essere mascherati dagli effetti anticolinergici dell'amitriptilina. Altri sintomi possono includere stupore o coma.

Le manifestazioni cliniche dell'overdose da antidepressivi triciclici includono: disritmie cardiache, grave ipotensione, iponatremia, convulsioni e depressione del SNC, coma incluso. Alterazioni elettrocardiografiche, particolarmente nell'asse o nella profondità del QRS, sono indicatori clinicamente significativi della tossicità degli antidepressivi triciclici. I controlli post-immissione in commercio e la letteratura hanno segnalato casi di identificazione della sindrome di Brugada e pattern ECG di Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina. Altri segni di overdose possono comprendere: confusione, disturbi nella concentrazione, allucinazioni visive transitorie, dilatazione delle pupille,

agitazione, riflessi iperattivi, stupore, sonnolenza, rigidità muscolare, vomito, ipotermia, iperpiressia o uno qualunque dei sintomi elencati tra gli eventi avversi.

### **Trattamento:**

Generico: Eseguire un ECG ed iniziare immediatamente il monitoraggio cardiaco. Mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente, istituire una linea endovenosa ed iniziare una disinfezione gastrica. Sono necessarie almeno 6 ore di monitoraggio cardiaco e di osservazione di eventuali segni a carico del SNC o di depressione respiratoria, ipotensione, disritmie cardiache e/o blocco della conduzione e crisi epilettiche. Qualora dovessero verificarsi segni di tossicità in questo periodo di tempo, è richiesto un prolungamento del monitoraggio. Sono stati riportati casi di pazienti deceduti per disritmie fatali avvenute molto dopo il sovradosaggio; tali pazienti avevano evidenza clinica di avvelenamento significativo prima del decesso e la maggior parte di essi era stata sottoposta ad inadeguata disinfezione gastrointestinale. Il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco non dovrebbe guidare la gestione del paziente. Non vi sono antidoti specifici.

Disinfezione gastrointestinale: Tutti i pazienti nei quali si sospetti un sovradosaggio con antidepressivi triciclici dovrebbero essere sottoposti a disinfezione gastrointestinale. Essa dovrebbe comprendere la lavanda gastrica di largo volume seguita dalla somministrazione di carbone attivo. In caso di alterato stato di coscienza, garantire la pervietà delle vie aeree prima della lavanda. L'emesi è controindicata a causa della possibilità di convulsioni, depressione del sistema nervoso centrale, o reazione distonica della testa o del collo con conseguente aspirazione.

Sistema cardiovascolare: Una durata massima del tracciato QRS delle estremità  $\geq 0,10$  secondi può essere l'indicazione migliore della gravità del sovradosaggio. Sodio bicarbonato per via endovenosa dovrebbe essere somministrato per mantenere il pH sierico nel range compreso tra 7,45 e 7,55. Se la risposta del pH fosse inadeguata, è possibile ricorrere all'iperventilazione. L'uso contemporaneo di iperventilazione e sodio bicarbonato dovrebbe avvenire con estrema cautela, con frequente monitoraggio del pH. Non sono auspicabili valori di pH  $> 7,60$  o di  $pCO_2 < 20$  mmHg. Disritmie che non rispondono alla terapia con sodio bicarbonato/iperventilazione possono reagire a lidocaina, bretilio o fenitoina. Agenti antiaritmici di tipo 1A e 1C sono generalmente controindicati (ad esempio, chinidina, disopiramide e procainamide).

In rari casi, l'emoperfusione può essere benefica nell'instabilità cardiovascolare refrattaria in pazienti con tossicità acuta. Tuttavia, l'emodialisi, la dialisi peritoneale, le trasfusioni e la diuresi forzata sono state generalmente riferite come inefficaci nell'avvelenamento da antidepressivi triciclici.

Sistema nervoso centrale (SNC): Nei pazienti con depressione del SNC, si consiglia l'intubazione precoce a causa del potenziale rapido deterioramento delle condizioni. Le convulsioni possono essere controllate con benzodiazepine o, se queste fossero inefficaci, con altri anticonvulsivanti (ad esempio, fenobarbital, fenitoina). La fisostigmina non è raccomandata tranne che per il trattamento di sintomi mortali che non hanno reagito ad altre terapie, e unicamente dopo consulto con un centro anti-veleni.

Follow-up psichiatrico: Poiché il sovradosaggio è spesso deliberato, i pazienti possono tentare il suicidio con altri mezzi nel corso della fase di recupero. Sarà appropriato un sostegno psichiatrico.

#### *Popolazione pediatrica:*

I principi della gestione di un sovradosaggio nei bambini e negli adulti sono simili. Si raccomanda vivamente al medico di contattare il locale centro anti-veleni per il trattamento specifico in età pediatrica. Anche se Mutabon Forte non è indicato nei bambini, si può verificare una ingestione accidentale.

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può comportare gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi convulsive, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue e iponatremia.

## **5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicolettici, codice ATC: N06CA01.

Mutabon Forte combina le proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche di perfenazina, con l'attività antidepressiva dell'amitriptilina.

La perfenazina svolge azioni a tutti i livelli del sistema nervoso centrale, particolarmente a livello dell'ipotalamo e dimostra proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche.

Amitriptilina cloridrato presenta 3 azioni farmacologiche maggiori: sedazione, attività anticolinergica, e blocco del re-uptake delle amine simpaticomimetiche rilasciato nello spazio sinaptico.

Quest'ultima azione è considerata più pertinente nel sollievo della depressione, sebbene il meccanismo preciso della attività antidepressiva clinica non sia conosciuta.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### **Perfenazina:**

##### Assorbimento

Le fenotiazine sono prontamente assorbite dal tratto gastrointestinale e dai siti parenterali.

Dal 60% al 70% di una dose somministrata per via orale viene rimossa rapidamente dal circolo portale e la circolazione enteroepatica è molto attiva.

Ciò dà origine a meno farmaco immodificato in circolo, in confronto a quanto accade dopo una somministrazione parenterale.

##### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, le fenotiazine sono distribuite rapidamente nei tessuti. I farmaci sono molto lipofili e legati in misura elevata a membrane e proteine.

Concentrazioni elevate di farmaco immodificato sono riscontrate nel cervello, mentre i metaboliti predominano in polmoni, fegato, rene e milza.

### Biotrasformazione

Le fenotiazine sono metabolizzate principalmente a livello epatico, attraverso meccanismi di ossidazione, idrossilazione, demetilazione, formazione di sulfossido e coniugazione con acido glucuronico. La farmacocinetica della perfenazina varia con l'idrossilazione della debrisoquina che è mediata dal citocromo P450 2D6 (CYP 2D6) ed è quindi soggetta a polimorfismo - ossia, il 7-10% della popolazione caucasica ed una bassa percentuale di asiatici hanno scarsa o nessuna attività e sono denominati "scarsi metabolizzatori". I soggetti "scarsi metabolizzatori" del CYP 2D6 metabolizzano la perfenazina più lentamente e presenteranno concentrazioni più elevate di questa sostanza rispetto ai metabolizzatori normali o "forti".

L'eliminazione dal plasma può essere più rapida che dai siti ad elevato contenuto lipidico e ad elevato legame, in particolare nel sistema nervoso centrale.

### **Amitriptilina cloridrato:**

#### Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, gli antidepressivi triciclici sono assorbiti in modo relativamente rapido con livelli plasmatici al picco, osservabili entro 2-4 ore.

La quantità di farmaco immodificato disponibile è influenzato dal metabolismo epatico di "first-pass".

I livelli plasmatici di steady-state sono raggiunti generalmente entro 7-21 giorni ed in seguito restano relativamente costanti.

L'emivita di eliminazione di amitriptilina dopo una dose orale unica varia da 10 a 43 ore. Nelle abituali concentrazioni terapeutiche le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi triciclici sono basse.

#### Biotrasformazione

Amitriptilina, una amina terziaria è metabolizzata a nortriptilina, amina secondaria, suo derivato. Il processo di N-demetilazione viene mediato dal citocromo P450 3A4, -2C9, -2D6 e da un enzima non identificato. Sia l'amitriptilina che la nortriptilina sono sottoposte a idrossilazione mediata dal CYP 2D6. I soggetti con ridotta attività del citocromo P450 2D6 ("scarsi metabolizzatori") possono presentare concentrazioni plasmatiche di amitriptilina più elevate di quanto atteso.

La successiva ossidazione, seguita da glucuronazione, porta alla formazione di metaboliti che sono meno attivi dal punto di vista farmacologico.

#### Eliminazione

I principi attivi ed i loro metaboliti sono escreti nelle urine ed attraverso la bile, nelle feci.



### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli animali da esperimento tollerano, senza presentare sintomi tossici, dosi di Mutabon Forte di molto superiori a quelle consigliate nell'uomo, anche per 2-3 mesi di somministrazione.

La **perfenazina**, come la gran parte dei neurolettici, a basse dosi riduce il comportamento esplorativo degli animali, senza eliminarne le capacità discriminative ed inibisce la nutrizione.

Ad alte dosi provoca la caratteristica immobilità catatonica degli animali, che mantengono la posizione in cui vengono collocati, anche se scomoda, con aumento del tono muscolare ed indifferenza alla maggior parte degli stimoli.

Anche a dosi molto elevate la perfenazina non provoca coma e la dose letale è estremamente elevata.

Ci sono evidenze pubblicate indicanti che medicinali fenotiazinici clorurati, come la perfenazina, potenzialmente inducono fotogenotossicità in vitro dopo attivazione con la luce. L'esperienza post marketing non ha identificato alcun aumento di rischio di fotomutagenesi e/o carcinogenesi dovute all'esposizione alla luce, in più di 40 anni di commercializzazione.

L'**amitriptilina cloridrato** provoca intossicazione cerebrale da effetti antimuscarinici, ma anche cardiotossici.

La DL<sub>50</sub> è di 800-900 mg/kg nel ratto e 322 mg/kg nel coniglio. Ratto e coniglio hanno tollerato, rispettivamente, 6-18 mg/kg e 10 mg/kg per 5 giorni la settimana, per 6 e 4 settimane sia sul piano comportamentale sia su quello di laboratorio.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di riso, **Lattosio**, Magnesio stearato, Povidone, Opadry® red (Ipromellosa E-464, Macrogol, Titanio diossido E-171, Idrossipropilcellulosa E-463, Eritrosina E-127 lacca di alluminio, Giallo tramonto E-110 lacca di alluminio).

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

## **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente blister da 30 compresse rivestite con film da 4 mg + 25 mg.

## **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Neopharmed Gentili S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15  
20143 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mutabon Forte 4 mg + 25 mg compresse rivestite con film, 30 compresse  
AIC: 021460062

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1984  
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

## **10. DATA DI REVISIONE TESTO**

# **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Mutabon Mite 2 mg + 10 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Principi attivi: perfenazina 2 mg + amitriptilina cloridrato 10 mg.

Eccipiente con effetti noti:

lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1. Indicazioni terapeutiche**

Mutabon Mite è indicato nel trattamento di vari disturbi mentali, sia reattivi sia endogeni, in cui la semplice ansia è associata con sintomi relativamente scarsi o lievi di depressione quali si osservano nella pratica medica quotidiana.

Mutabon Mite, per il contenuto ridotto dei suoi componenti, consente l'adattamento della posologia secondo le singole esigenze, con riduzione al minimo delle dosi d'impiego. Per tali presupposti Mutabon Mite può essere vantaggiosamente impiegato nei trattamenti di mantenimento.

Mutabon Mite si dimostra efficace nei pazienti con grave insonnia associata ad ansia e depressione.

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

Il dosaggio di Mutabon Mite deve essere individualizzato secondo il particolare disturbo da trattare, la durata e la gravità della malattia e la risposta del paziente.

Di solito è sufficiente una compressa di Mutabon Mite 1-3 volte al giorno; generalmente sono necessari diversi giorni di trattamento per apprezzare in pieno l'attività terapeutica del preparato.

Per raggiungere l'effetto completo occorrerà continuare il trattamento per diverse settimane; una volta ottenuto il controllo dei sintomi, il medico potrà gradualmente ridurre il dosaggio fino a stabilire la posologia individuale di mantenimento. La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

Nei casi di insonnia persistente può essere consigliabile, specie nei primi giorni di terapia, somministrare una o due compresse di Mutabon Mite la sera mezz'ora prima di coricarsi e le rimanenti compresse durante la giornata.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Mite in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

### *Anziani*

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione della posologia.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

## **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sono stati riferiti casi di allergicità crociata con altri farmaci a struttura chimica analoga.

Glaucoma, aumento della pressione endo-oculare, ipertrofia prostatica, sospetta o accertata ritenzione urinaria, miastenia grave, discrasia ematica, depressione del midollo osseo o danno epatico.

La somministrazione di Mutabon Mite è controindicata in associazione a farmaci depressivi del S.N.C. (barbiturici, alcool etilico, narcotici, analgesici, antistaminici).

Negli stati comatosi o di grave ottundimento e nei gravi stati di depressione.

Turbe della emopoiesi (evitare pertanto la somministrazione contemporanea di farmaci potenzialmente leucopenizzanti).

In pazienti con danno cerebrale sottocorticale presunto o accertato, con o senza danno ipotalamico, in quanto in tali pazienti può insorgere una reazione ipertermica con temperature superiori ai 40°C, talvolta non fino a 14 o 16 ore dalla somministrazione del farmaco. Utili per il trattamento di tale reazione sono l'impacco di ghiaccio su tutto il corpo e la somministrazione di antipiretici.

Gravidanza accertata o presunta.

Allattamento.

Onde evitare manifestazioni anche gravi, crisi iperpiretiche fino alle convulsioni, al coma ed all'exitus, il prodotto non deve essere somministrato in associazione con gli IMAO, nè prima che siano trascorse almeno 2 settimane dall'interruzione di un trattamento precedente con detti farmaci, per permettere la scomparsa degli effetti degli IMAO ed ogni possibile potenziamento.

Amitriptilina cloridrato non è consigliata nel corso della fase acuta di ripresa dopo infarto del miocardio.

## **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Poiché le fenotiazine e gli antidepressivi triciclici influiscono su molte funzioni organiche, il loro uso sicuro ed efficace richiede un pretrattamento e periodici test di laboratorio, soprattutto durante trattamenti ad alte dosi o prolungati. Periodicamente devono essere controllate la conta dei globuli rossi e la

funzionalità epatica e renale. Se c'è il sospetto che il farmaco induca effetti cardiovascolari, deve essere fatto un elettrocardiogramma. Se compaiono anomalie nei test di funzionalità epatica o renale, il trattamento con Mutabon Mite deve essere interrotto.

La possibilità di suicidio in pazienti depressi continua durante il trattamento fino a che non si verifichi una significativa remissione dei sintomi. Pazienti con tendenze suicide non devono avere accesso a grandi quantità di Mutabon Mite. Nei pazienti trattati con neurolettici si può sviluppare discinesia tardiva. I pazienti più anziani sono maggiormente a rischio della malattia. Sia il rischio di sviluppare la sindrome che la possibilità che essa divenga irreversibile aumentano con la durata del trattamento e con la dose totale cumulativa di neurolettici somministrata al paziente. Comunque, sebbene meno frequentemente, la sindrome può svilupparsi anche dopo periodi relativamente brevi di terapia con basse dosi.

Se il trattamento neurolettico viene eliminato, la discinesia tardiva può avere una remissione, parziale o completa. Il trattamento neurolettico di per sé può comunque sopprimere (o eliminare parzialmente) i segni e i sintomi della sindrome, e pertanto mascherare l'avanzare della malattia. Nei pazienti che necessitano di un trattamento cronico, occorre prevedere la dose più bassa e la durata più breve del trattamento utili a produrre una risposta clinica soddisfacente. La necessità di continuare con il trattamento deve essere periodicamente valutata.

Se in un paziente appaiono i segni e i sintomi della discinesia tardiva, si deve considerare di sospendere il farmaco. Comunque, alcuni pazienti possono necessitare del trattamento anche in presenza della sindrome.

In corso di trattamento con farmaci antipsicotici è stato riportato un complesso di sintomi, potenzialmente fatale, denominato sindrome neurolettica maligna. Manifestazioni cliniche di tale sindrome sono: iperpiressia, rigidità muscolare, acinesia, disturbi vegetativi, irregolarità del polso e della pressione arteriosa, sudorazione, tachicardia, aritmie; alterazioni dello stato di coscienza che possono progredire fino allo stupore e al coma. Il trattamento della s.n.m. consiste nel sospendere immediatamente la somministrazione dei farmaci antipsicotici e di altri farmaci non essenziali e nell'istituire una terapia sintomatica intensiva (particolare cura deve essere posta nel ridurre l'ipertermia e nel correggere la disidratazione). Qualora venisse ritenuta indispensabile la ripresa del trattamento con antipsicotici, il paziente deve essere attentamente monitorato.

In generale, occorre osservare le stesse precauzioni che si seguono durante la somministrazione singola dei due componenti.

La perfenazina può abbassare la soglia delle convulsioni in soggetti predisposti. Deve essere utilizzata con prudenza in situazioni di astinenza da alcool e in soggetti con patologia convulsiva. Se il paziente è in trattamento con farmaci anticonvulsivanti, può essere necessario un aumento della dose di tali farmaci quando vengono utilizzati unitamente a Mutabon Mite.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Mutabon Mite in bambini di età inferiore a 12 anni non sono state definite ed il suo impiego nei bambini non è raccomandato.

## **Perfenazina**

Come per tutti i derivati della fenotiazina, la perfenazina non deve essere utilizzata indiscriminatamente. Alcuni degli effetti indesiderati della perfenazina tendono a comparire più frequentemente quando vengono somministrate dosi elevate. Comunque, come con altre fenotiazine, i pazienti trattati con perfenazina devono essere mantenuti sotto stretto controllo. Evitare una terapia concomitante con altri neurolettici.

Particolare attenzione va posta nel somministrare la perfenazina a pazienti affetti da feocromocitoma o da insufficienza mitralica, per gli eventuali effetti ipotensivi che si possono verificare, controllabili peraltro con noradrenalina. L'effetto antiemetico della perfenazina può mascherare i segni di iperdosaggio di altri farmaci o può rendere più difficile la diagnosi di affezioni come l'ostruzione intestinale, la sindrome di Reye, i tumori cerebrali o altre encefalopatie.

Poiché la perfenazina determina un aumento del livello plasmatico della prolattina, i prodotti contenenti fenotiazine devono essere usati con opportuna attenzione nelle donne con neoplasia mammaria.

Durante la fase post-operatoria in pochi pazienti in trattamento con fenotiazine si è verificata aspirazione di vomito. Anche se non è stata stabilita una relazione causale, questa possibile evenienza deve essere tenuta in considerazione durante la gestione post-operatoria.

I pazienti sottoposti a intervento chirurgico che ricevono alte dosi di perfenazina, devono essere attentamente controllati per la possibile comparsa di fenomeni di ipotensione. Inoltre, può rendersi necessaria la riduzione delle quantità di anestetici o sedativi del sistema nervoso centrale (SNC).

Usare con cautela in soggetti esposti a temperature troppo alte o troppo basse in quanto le fenotiazine possono compromettere gli ordinari meccanismi di termoregolazione.

Un significativo aumento della temperatura corporea, non spiegabile altrimenti, può suggerire un'intolleranza alla perfenazina; in tal caso, interrompere la terapia.

Poiché sono state riportate reazioni di ipersensibilità alle fenotiazine, i pazienti in trattamento con questi farmaci devono evitare l'eccessiva esposizione alla luce solare.

Periodicamente devono essere controllati la conta dei globuli rossi e la funzionalità epatica e renale. Se insorgono discrasie ematiche o anomalie nei valori di funzionalità epatica, il trattamento deve essere interrotto. Se i valori dell'azotemia (BUN) divenissero anormali, il trattamento deve essere interrotto. L'utilizzo di derivati della fenotiazina in pazienti con diminuita funzionalità renale deve essere intrapreso con cautela.

La perfenazina può aumentare lo stato di rigidità muscolare in individui predisposti o già affetti da morbo di Parkinson o da forme Parkinson-simili, o da altri disturbi motori.

La condotta della terapia deve essere improntata a particolare cautela in tutti i casi seguenti e cioè: in soggetti con anamnesi di epilessia o di fatti convulsivi, nei pazienti in astinenza da alcool, nei cardiopazienti specie se anziani, nell'arteriosclerosi cerebrale, nei pazienti con una storia di ritenzione urinaria o di ostruzione intestinale o di stenosi pilorica, nei nefro od epatopazienti gravi, negli ipertiroidei e in coloro che sono in corso di trattamento con ormoni tiroidei, nei soggetti esposti ad alte temperature, nei pazienti con danno

respiratorio, dovuto a infezioni polmonari acute o a disturbi respiratori cronici, come asma grave o enfisema.

Deve essere evitato l'uso di alcool, in quanto potrebbe potenziare gli effetti del farmaco, compresa ipotensione. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare nei pazienti che fanno abuso di alcool.

Nei pazienti in terapia a lungo termine, devono essere presi in considerazione il possibile verificarsi di danno epatico, di depositi corneali o lenticolari, di alterazioni alla retina e di discinesia irreversibile (vedere per quest'ultima lo specifico paragrafo "4.8 Effetti indesiderati").

I pazienti devono essere attentamente controllati per quanto riguarda gli effetti ematologici, specialmente fra la quarta e la decima settimana di terapia, per la comparsa improvvisa di mal di gola o di altri segni di infezione. Se la conta dei globuli bianchi diminuisce e la conta differenziale mostra una significativa diminuzione dei granulociti, il farmaco deve essere interrotto e deve essere iniziata un'appropriata terapia. Tuttavia, un leggero abbassamento dei globuli bianchi non è di per sé indicativo per l'interruzione del trattamento.

Poiché sono stati riferiti casi di fotosensibilità, si deve evitare l'esposizione al sole durante il trattamento con fenotiazine.

In studi clinici randomizzati versus placebo condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici è stato osservato un aumento di circa tre volte del rischio di eventi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per gli altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Mutabon Mite deve essere usato con cautela in pazienti con fattori di rischio per stroke. Usare con cautela nei pazienti con malattie cardiovascolari o con storia familiare di prolungamento QT.

Casi di tromboembolismo venoso (TEV) sono stati riportati con farmaci antipsicotici. Poiché i pazienti in trattamento con antipsicotici spesso presentano fattori di rischio acquisiti per il TEV, tutti i possibili fattori di rischio per il TEV devono essere identificati prima e durante il trattamento con "Mutabon Mite" e devono essere intraprese opportune misure preventive.

### **Aumento della mortalità in pazienti anziani con demenza**

Dati derivanti da due grandi studi osservazionali hanno mostrato che pazienti anziani con demenza trattati con antipsicotici hanno un lieve aumento del rischio di morte rispetto ai pazienti non trattati. Tuttavia, i dati disponibili non sono sufficienti per poter fornire una stima precisa della dimensione del rischio. La causa dell'aumentato rischio non è nota.

"Mutabon Mite" non è autorizzato per il trattamento di disturbi comportamentali correlati a demenza.

### **Amitriptilina cloridrato**

Nei pazienti sottoposti a trattamento con un inibitore delle monoaminoossidasi, si raccomanda un intervallo di due settimane o più tra l'interruzione della somministrazione dell'inibitore delle MAO e l'inizio del trattamento con Mutabon Mite compresse al fine di permettere la guarigione dagli effetti dell'inibitore delle MAO ed evitarne un possibile potenziamento. Il trattamento con Mutabon Mite compresse dovrebbe iniziare con cautela in tali pazienti, con

un graduale aumento della dose fino al raggiungimento di una risposta soddisfacente.

Monitorare attentamente i pazienti con disturbi cardiovascolari nel corso di terapia con Mutabon Mite. I farmaci antidepressivi triciclici agiscono in modo marcato sul sistema cardiovascolare, anche a dosi terapeutiche. Tali farmaci, tra cui amitriptilina cloridrato, hanno provocato aritmie, tachicardia sinusale e prolungamento dei tempi di conduzione, particolarmente se somministrati ad alte dosi. Infarto del miocardio e ictus sono stati riportati con farmaci di questa categoria.

A causa dell'attività anticolinergica dell'amitriptilina cloridrato, Mutabon Mite compresse deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con glaucoma ed aumentata pressione endoculare nonché nei pazienti con ritenzione urinaria presente o anticipata. Anche dosi usuali possono provocare nei pazienti con glaucoma ad angolo chiuso gravi incrementi della pressione endoculare.

Un severo controllo è necessario durante la somministrazione di amitriptilina cloridrato a pazienti ipertiroidei ovvero a soggetti sottoposti a trattamento con farmaci tiroidei.

Nelle psicosi maniaco-depressive, i pazienti depressi possono passare alla fase maniacale se trattati con un agente antidepressivo triciclico. I pazienti con sintomatologia paranoide possono manifestare un eccesso di tali sintomi. L'azione tranquillante di Mutabon Mite compresse può ridurre la possibilità di comparsa di questo effetto.

Sono stati riportati sia innalzamenti che abbassamenti dei livelli di zucchero nel sangue.

Il rischio della elettroshockterapia può essere incrementato dalla concomitante somministrazione di amitriptilina cloridrato. Tale trattamento concomitante dovrebbe essere limitato a pazienti per i quali esso è ritenuto assolutamente essenziale.

Se possibile, interrompere la terapia con Mutabon Mite compresse alcuni giorni prima di un intervento di chirurgia elettiva.

Mutabon Mite non deve essere somministrato contemporaneamente alla guanetidina o a composti ad azione simile, poiché l'amitriptilina, come altri antidepressivi triciclici, può bloccare l'effetto antipertensivo di questi farmaci. Se si instaura ipotensione, non si deve somministrare epinefrina (adrenalina) poiché la sua azione è bloccata e parzialmente invertita dalla perfenazina. Se occorre un vasopressore, può essere utilizzata la norepinefrina. Ipotensione acuta grave si è verificata con l'uso delle fenotiazine ed in particolare più facilmente in pazienti con insufficienza mitralica o feocromocitoma. In pazienti con feocromocitoma può insorgere ipertensione di rimbalzo.

### Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di Mutabon Mite e medicinali contenenti buprenorfina può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5).

Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con farmaci contenenti buprenorfina, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali.



Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

ABUSO E DIPENDENZA DAL FARMACO: Generalmente, le fenotiazine, perfenazina inclusa, non provocano dipendenza psichica. Tuttavia, a seguito dell'improvvisa interruzione di una terapia ad alto dosaggio, sono stati riferiti gastrite, nausea, vomito, vertigini, tremori ed iperattività motoria. Studi suggeriscono che tali sintomi possono essere ridotti con la somministrazione continuata di agenti antiparkinson per alcune settimane dopo l'interruzione del trattamento con le fenotiazine.

L'utilità dell'amitriptilina nel trattamento della depressione è stata ampiamente dimostrata; tuttavia, si dovrebbe comprendere che l'abuso di amitriptilina tra i tossico-dipendenti non è raro.

L'improvvisa interruzione della terapia con antidepressivi triciclici a dosi elevate può provocare sintomi a cascata, tra cui malessere, brividi, corizza, dolore muscolare, cefalea, nausea, vomito, ansia, instabilità, capogiri e acatisia. Questi sintomi non sono indicativi di assuefazione.

### IDEAZIONE/COMPORAMENTO SUICIDARIO

#### Suicidio/Ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Mutabon mite è prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

La terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Nel periodo post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie. Si raccomanda prudenza nei pazienti con bradicardia significativa, insufficienza cardiaca non compensata o nei pazienti che assumono in concomitanza medicinali che prolungano l'intervallo QT. I disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, iperpotassiemia, ipomagnesiemia) sono noti come condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti**

Il medicinale contiene **lattosio**, pertanto i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### **Perfenazina**

La somministrazione concomitante di fenotiazine può potenziare gli effetti depressivi sul sistema nervoso centrale (SNC) di oppiacei, barbiturici o altri sedativi, antistaminici, anestetici, tranquillanti, alcool (etanolo) e meperidina (e di altri analgesici oppiacei), per cui può essere necessaria una riduzione delle dosi di questi agenti e bisogna evitare sovradosaggio. Analogamente, l'uso concomitante di questi prodotti può potenziare le fenotiazine.

L'associazione con altri psicofarmaci, con anticolinergici o simpaticomimetici richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico, onde evitare effetti indesiderabili da interazione.

Usare con cautela in pazienti trattati con atropina o farmaci simili a causa di effetti additivi anticolinergici ed anche in pazienti che saranno esposti a temperature elevate o insetticidi fosforo organici.

L'uso di alcool deve essere evitato poiché si possono avere effetti additivi e ipotensione. I pazienti devono essere avvertiti che possono essere più sensibili all'alcool quando vengono trattati con Mutabon Mite. Il rischio di suicidio ed il pericolo di sovradosaggio può aumentare in pazienti che assumono alcool in modo eccessivo a causa del potenziamento degli effetti del farmaco.

Mutabon Mite va somministrato con cautela in concomitanza a terapia antiipertensiva con reserpina, guanetidina, metildopa, beta-bloccanti o composti simili. L'eventuale comparsa di ipotensione può essere controllata con noradrenalina (non adrenalina, in quanto la sua attività è antagonizzata dalla perfenazina).

La somministrazione contemporanea di cimetidina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina ed i relativi effetti anticolinergici.

Se il paziente è in trattamento con anticonvulsivanti può essere richiesta una dose maggiore di questi farmaci in concomitanza alla somministrazione di perfenazina.

Occorre usare cautela in caso di somministrazione concomitante di perfenazina e fenitoina.

Gli antipsicotici possono provocare un aumento o una diminuzione dei livelli sierici di fenitoina.

I barbiturici possono ridurre i livelli plasmatici delle fenotiazine e le fenotiazine possono ridurre i livelli dei barbiturici.

I livelli plasmatici di propranololo (farmaco bloccante i recettori beta-adrenergici) e delle fenotiazine sono entrambi aumentati se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

Gli antiacidi a base di sali di alluminio possono inibire l'assorbimento delle fenotiazine.

Quando i neurolettici sono somministrati in concomitanza con farmaci che prolungano il QT, il rischio di insorgenza di aritmie cardiache aumenta.

Non somministrare in concomitanza con farmaci che determinano alterazioni degli elettroliti.

### **Amitriptilina cloridrato**

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di farmaci antidepressivi triciclici e degli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO) provoca reazioni simili ad un avvelenamento da atropina con conseguenti crisi iperpiretiche, convulsioni e morte. Questi effetti si sono solitamente verificati a seguito di sovradosaggio o somministrazione parenterale di entrambi i farmaci. A seguito della somministrazione per via orale dei due farmaci a dosaggio terapeutico sono stati riferiti ipertensione non fatale, ipertensione, tachicardia, confusione e convulsioni.

La somministrazione concomitante di cimetidina e antidepressivi triciclici può aumentare le concentrazioni plasmatiche di questi ultimi. Gravi sintomi anticolinergici sono stati associati ad elevati livelli di antidepressivi triciclici nel siero. Quando il trattamento con tale componente è stato introdotto in pazienti che già assumevano cimetidina, si sono osservate concentrazioni sieriche stabili (steady-state) più elevate di quanto atteso. Diversamente, valori minori delle concentrazioni sieriche steady-state di antidepressivi triciclici sono stati riportati all'interruzione del trattamento con cimetidina. Può rendersi necessario un aggiustamento della dose.

L'uso concomitante di amitriptilina e anticolinergici o amine simpaticomimetiche, tra cui epinefrina associata ad anestetici locali, può incrementare l'attività dell'amitriptilina o dell'amina simpaticomimetica. Occorre uno stretto monitoraggio del paziente e un attento aggiustamento del dosaggio. Gli accentuati effetti pressori e cardiaci dei simpaticomimetici possono essere fatali.

La combinazione con elevate dosi di etcorvinolo dovrebbe essere impiegata con cautela in quanto in pazienti sottoposti a trattamento con tale associazione di farmaci è stata riferita la comparsa di delirio transitorio.

Il trattamento concomitante con amitriptilina ed elettroshock-terapia può aumentare i pericoli di tale trattamento che deve essere limitato ai soli pazienti per i quali sia assolutamente indispensabile.

La combinazione di amitriptilina e guanetidina può antagonizzare l'effetto antipertensivo della guanetidina. I farmaci triciclici bloccano l'uptake dei neuroni adrenergici della guanetidina e dei composti con effetto simile. Sarà necessario un aggiustamento della dose della guanetidina o del farmaco triciclico. Non è raccomandata la somministrazione concomitante di Mutabon compresse e guanetidina o composti con effetto simile. Ove possibile, viene richiesto un controllo dell'ipertensione prima di iniziare il trattamento con farmaci antidepressivi ed è necessario verificare settimanalmente la pressione sanguigna nel corso del primo mese di tale trattamento.

L'impiego concomitante di amitriptilina, anticolinergici o antistaminici può potenziarne gli effetti anticolinergici. L'aumentata attività anticolinergica può causare ileo paralitico o offuscamento della vista e può influire sulla pressione endoculare dei pazienti con glaucoma.

L'uso concomitante di amitriptilina e agenti con azione depressiva sul Sistema Nervoso Centrale (SNC), quali alcool, barbiturici, sedativi o analgesici oppiacei, può potenziare gli effetti depressori sul SNC, tra cui la depressione respiratoria. L'assunzione concomitante di amitriptilina e diazepam risulta in un aumento dell'emivita e dei livelli plasmatici costanti dell'amitriptilina. Questa interazione varia in modo molto importante tra i vari soggetti.

L'uso concomitante di amitriptilina e reserpina può antagonizzare gli effetti della reserpina.

L'uso concomitante di amitriptilina ed anticonvulsivanti può ridurre il controllo effettivo delle convulsioni nei pazienti epilettici.

Sembra che gli agenti triciclici possano agire da deboli induttori del metabolismo del farmaco.

Gli effetti anticolinergici degli antidepressivi triciclici possono rallentare la motilità gastrointestinale in modo tale da interferire con l'assorbimento di vari altri farmaci. Inoltre, il ritardato transito dallo stomaco può risultare nella inattivazione di farmaci quali levodopa e fenilbutazone.

Poiché sodio valproato e valpromide possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina, si raccomanda un monitoraggio clinico

Mutabon Mite e medicinali contenenti buprenorfina

Mutabon Mite deve essere usato con cautela se somministrato insieme a medicinali contenenti buprenorfina in quanto aumenta il rischio di sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.4).

### **Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450 2D6**

L'attività biochimica dell'isoenzima citocromo P450 2D6 (debrisoquina idrossilasi) che metabolizza il farmaco è ridotta in un sottogruppo della popolazione caucasica (circa il 7-10% della popolazione caucasica è composta da soggetti detti "scarsi metabolizzatori"); non sono tuttavia disponibili stime affidabili sulla prevalenza della ridotta attività dell'isoenzima P450 2D6 nelle popolazioni asiatiche, africane e altre. Gli "scarsi metabolizzatori" presentano concentrazioni plasmatiche di antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants, TCA) più elevate di quanto atteso, dopo somministrazione di dosaggi usuali. A seconda della frazione del farmaco metabolizzata dal P450 2D6, l'aumento della concentrazione plasmatica può essere minimo o abbastanza elevato (pari a 8 volte l'aumento dell'AUC plasmatica dell'antidepressivo triciclico). In uno studio su 45 pazienti anziani affetti da demenza e trattati con perfenazina, i 5 pazienti identificati in modo prospettico come "scarsi metabolizzatori" di P450 2D6 hanno presentato effetti collaterali significativamente maggiori nel corso dei primi 10 giorni di trattamento rispetto ai 40 "forti metabolizzatori"; dopo tale periodo, i gruppi hanno teso a convergere. La fenotipizzazione prospettica dei pazienti anziani prima del trattamento neurolettico permette di identificare i soggetti a rischio di eventi avversi.

Inoltre, alcuni farmaci inibiscono l'attività di questo isoenzima e rendono i soggetti metabolizzatori normali simili agli scarsi metabolizzatori. Un individuo

stabile ad un dato dosaggio di TCA può sviluppare una fortissima tossicità se viene sottoposto a terapia concomitante con uno di detti farmaci inibitori. I farmaci inibitori del citocromo P450 2D6 ne comprendono alcuni che non vengono metabolizzati dall'enzima (chinidina, cimetidina) e molti che sono dei substrati del P450 2D6 (molti altri antidepressivi, le fenotiazine e gli antiaritmici di tipo 1C propafenone e flecainide). Tutti gli inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI), come la fluoxetina, la sertralina e la paroxetina e gli inibitori moderati della ricaptazione (SNRI, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina), come la duloxetina, inibiscono il P450 2D6, ma l'ampiezza di tale inibizione può variare. La misura in cui le interazioni dei TCA con gli SSRI e la duloxetina (SNRI) potrebbero porre problemi clinici dipende dal grado di inibizione e dalla farmacocinetica del SSRI coinvolto e della duloxetina. Ciononostante, occorre cautela nella somministrazione combinata di TCA e qualsiasi SSRI, o duloxetina (SNRI), e anche nel passaggio da una categoria di farmaci all'altra. Particolarmente importante il fatto che debba trascorrere un tempo sufficiente prima di iniziare il trattamento con TCA in un paziente che abbia interrotto l'assunzione di fluoxetina: ciò a causa della lunga emivita del metabolita parente e attivo (possono essere necessarie almeno 5 settimane). L'uso concomitante di antidepressivi triciclici e farmaci che possono inibire il citocromo P450 2D6 può richiedere dosi inferiori a quelle comunemente prescritte sia per gli antidepressivi triciclici che per gli altri farmaci. Inoltre, laddove uno di questi altri farmaci viene eliminato dalla combinazione terapeutica, potrà essere richiesta una dose maggiore di antidepressivo triciclico. E' auspicabile monitorare i livelli plasmatici dei TCA quando questi vengono somministrati insieme ad un altro farmaco noto per essere un inibitore del P450 2D6 (vedere anche Farmacologia clinica).

**INTERAZIONI TRA FARMACO E TEST DI LABORATORIO:** I metaboliti urinari delle fenotiazine possono rendere le urine scure, dando risultati falso-positivi per urobilinogeno, amilasi, uroporfirine, porfobilinogeni e acido 5-idrossi-indolacetico.

I pazienti che ricevono dosi terapeutiche di fenotiazine possono presentare alterazioni elettrocardiografiche, come un allungamento dell'intervallo QT accompagnato da un ampliamento, smussamento e da una incisione dell'onda T. A dosi più elevate si possono verificare un abbassamento e l'inversione dell'onda T.

La principale alterazione elettrocardiografica osservata con amitriptilina consiste nell'appiattimento o nell'inversione delle onde T. A seguito di sovradosaggio si osservano ampliamento del complesso QRS, prolungamento dell'intervallo QT, nonché segmenti ST e onde T anomali.

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva e produrre quadri elettroencefalografici anomali.

La perfenazina può aumentare i livelli di iodio legati alle proteine plasmatiche senza causare tirotossicosi clinica.

Poiché le fenotiazine possono causare una diminuzione della secrezione adrenocorticoide come conseguenza di un diminuito rilascio di corticotropina, la perfenazina può interferire con il test al metirapone di funzionalità ipotalamo-ipofisaria.

Nelle pazienti in trattamento con fenotiazine il test di gravidanza effettuato sulle urine può fornire risultati sia falsi positivi che falsi negativi.

## 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Mutabon Mite compresse dovrebbe essere utilizzato nel corso della gravidanza, accertata o presunta, e nel corso dell'allattamento, solo se i benefici potenziali per la madre giustificano i rischi potenziali per il feto od il bambino.

### Gravidanza

I neonati esposti agli antipsicotici convenzionali o atipici incluso Mutabon Mite durante il terzo trimestre di gravidanza sono a rischio di effetti indesiderati inclusi sintomi extrapiramidali o di astinenza che possono variare per gravità e durata dopo la nascita. Ci sono state segnalazioni di agitazione, ipertonìa, ipotonia, tremore, sonnolenza, stress respiratorio, disturbi dell'assunzione di cibo. Pertanto i neonati dovrebbero essere attentamente monitorati.

### Allattamento

La perfenazina viene escreta rapidamente nel latte materno e potrebbe causare effetti indesiderati nel neonato allattato al seno. L'amitriptilina è stata misurata nel latte umano. La sicurezza di impiego di Mutabon Mite nel corso dell'allattamento non è stata stabilita; quindi, nel somministrare il farmaco alle madri che allattano è necessario valutare i possibili benefici rispetto ai possibili rischi per la madre ed il bambino.

## 4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Durante la terapia con Mutabon Mite, i soggetti addetti a macchinari o alla guida di veicoli devono usare prudenza, poichè il prodotto può indurre variazioni del tempo di reazione.

## 4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati di Mutabon Mite sono gli stessi dei suoi componenti, perfenazina e amitriptilina cloridrato. Non sono stati riferiti effetti dovuti unicamente alla loro associazione in Mutabon Mite.

### **Perfenazina**

Non tutti gli eventi avversi riportati di seguito sono stati riferiti con l'uso di perfenazina; tuttavia, a causa delle analogie farmacologiche tra i vari derivati delle fenotiazine è necessario considerarli singolarmente. Con il gruppo delle piperazine (a cui appartiene la perfenazina) i sintomi più comuni sono quelli extrapiramidali mentre altri sono meno frequenti (ad esempio, sedazione, ittero, discrasia ematica, convulsioni ed effetti sul sistema nervoso autonomo).

### Patologie del Sistema nervoso

Reazioni extrapiramidali: opistotono, trisma, torcicollo, torcicollo spastico, dolore e intorpidimento agli arti, irrequietezza motoria, crisi oculogire, iperriflessia, distonia, inclusi protrusione, alterazione del colore, dolore e arrotolamento della lingua, spasmo tonico dei muscoli masticatori, senso di costrizione alla gola, dizione confusa, disfagia, impossibilità a star seduti, discinesia, parkinsonismo e atassia. La loro incidenza e gravità di norma

aumenta con l'aumento del dosaggio, ma vi è una considerevole variazione individuale nella tendenza a sviluppare tali sintomi. I sintomi extrapiramidali possono solitamente essere controllati con l'uso concomitante di agenti anti-parkinsoniani, quali benzatropina mesilato, e/o con la riduzione del dosaggio. Tuttavia, in alcuni casi le reazioni extrapiramidali possono persistere dopo l'interruzione del trattamento con perfenazina.

#### Discinesia persistente tardiva

Come con tutti gli agenti antipsicotici, la discinesia tardiva può comparire in alcuni pazienti in terapia a lungo termine ovvero può insorgere dopo l'interruzione del trattamento. Sebbene il rischio sembri maggiore negli anziani, specialmente nelle donne, trattati con alte dosi di farmaco, tale fenomeno può anche verificarsi in pazienti di ambo i sessi e nei bambini. I sintomi sono persistenti ed in alcuni pazienti sembrano irreversibili. Non sono note terapie efficaci per la discinesia tardiva: i farmaci anti-parkinson normalmente non alleviano i sintomi di tale sindrome. Sebbene molto meno comunemente che con l'uso prolungato, questa sindrome può svilupparsi dopo periodi di trattamento relativamente brevi e a basse dosi. Qualora insorgessero questi sintomi, si suggerisce di interrompere il trattamento con tutti gli agenti antipsicotici. La sindrome potrebbe venire nascosta qualora fosse necessario istituire nuovamente il trattamento, aumentare il dosaggio o passare ad un altro agente antipsicotico. Lievi movimenti vermicolari della lingua possono essere un segno precoce della sindrome. Interrompendo il trattamento in questo momento, la sindrome completa potrebbe non svilupparsi.

#### Altri effetti sul sistema nervoso

Edema cerebrale; anomalie delle proteine del fluido cerebrospinale; attacchi convulsivi, particolarmente in pazienti con anomalie dell'EEG o con storia di tali disturbi, e cefalea.

In pazienti trattati con farmaci neurolettici è stata segnalata sindrome neurolettica maligna (SNM). È una sindrome relativamente non comune, potenzialmente letale, caratterizzata da grave disfunzione extrapiramidale, accompagnata da rigidità ed eventualmente stupor o coma, ipertermia e disturbi autonomi, tra cui effetti cardiovascolari (polso irregolare, tachicardia). Non esiste alcun trattamento specifico; la somministrazione del farmaco neurolettico dovrebbe essere interrotta immediatamente e si dovrebbe iniziare un trattamento di supporto intensivo idoneo. Se dopo la guarigione dalla SNM per il paziente è richiesto un trattamento con farmaci antipsicotici, è consigliabile un monitoraggio cautelativo, in quanto la SNM potrebbe ripresentarsi.

Può subentrare sonnolenza, soprattutto nel corso della prima o seconda settimana di trattamento; dopo di che, solitamente, tale disturbo scompare. Gli effetti ipnotici sembrano essere minimi, specialmente in pazienti cui è permesso rimanere attivi.

#### Eventi avversi a livello comportamentale

Aggravamento paradossale di sintomi psicotici, stati simil-catatonici, reazioni paranoiche, letargia, eccitamento paradossale, irrequietezza, iperattività, confusione notturna, sogni bizzarri e insonnia. Iperreflessia è stata riferita nel

neonato quando una fenotiazina è stata somministrata nel corso della gravidanza.

#### Effetti del sistema autonomo

Occasionalmente secchezza delle fauci o salivazione, nausea, vomito, ritenzione gastrica, diarrea, anoressia, stipsi, stitichezza ostinata, fecaloma, ritenzione urinaria, frequente bisogno di urinare o incontinenza, paralisi della vescica, poliuria, congestione nasale, pallore, miosi, midriasi, visione offuscata, glaucoma, sudorazione, ipertensione, ipotensione e alterata frequenza del polso. Significativi effetti autonomi sono risultati poco frequenti in pazienti trattati con meno di 24 mg di perfenazina al giorno.

A seguito di terapia con fenotiazina può occasionalmente verificarsi ileo adinamico che, se grave, può causare complicanze e decesso. Ciò è particolarmente preoccupante nei pazienti psichiatrici che possono non richiedere spontaneamente di essere trattati per tale condizione.

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Si possono verificare orticaria, eritema, eczema, dermatite esfoliativa, prurito, fotosensibilità, asma, febbre, reazioni anafilattoidi ed edema della laringe. Edema angioneurotico e dermatite da contatto sono stati riferiti nel personale infermieristico che ha somministrato le fenotiazine. In casi estremamente rari, l'idiosincrasia individuale ovvero l'ipersensibilità alle fenotiazine hanno causato edema cerebrale, collasso circolatorio e decesso.

#### Patologie endocrine

Lattazione, galattorrea, moderato ingrossamento mammario nelle donne e ginecomastia negli uomini dopo dosi elevate, disturbi del ciclo mestruale, amenorrea, alterazioni della libido, inibizione dell'eiaculazione, falsi positivi nei test di gravidanza, iperglicemia, ipoglicemia, glicosuria, sindrome della secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico (ADH).

#### Patologie cardiovascolari

Ipotensione posturale, tachicardia (specialmente con improvviso marcato aumento del dosaggio), bradicardia, arresto cardiaco, svenimento e capogiri. Talvolta l'effetto ipotensivo può provocare una condizione simile allo shock. Alterazioni non specifiche (effetto simil-chinidinico), solitamente reversibili, dell'ECG sono state osservate in alcuni pazienti sottoposti a trattamento con tranquillanti fenotiazinici.

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con altri farmaci della stessa classe: casi rari di prolungamento del QT, aritmie ventricolari come torsione di punta, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare ed arresto cardiaco.

In pazienti sottoposti a trattamento con fenotiazine è stata occasionalmente riferita morte improvvisa. In alcuni casi, il decesso era dovuto apparentemente ad arresto cardiaco; in altri, la causa sembrava essere asfissia dovuta ad insufficienza del riflesso della tosse. In alcuni pazienti non è stato possibile determinare la causa di morte né stabilire se la morte fosse da attribuire alla fenotiazina.

Sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso, inclusi casi di embolia polmonare e di trombosi venosa profonda, con farmaci antipsicotici (frequenza non nota).



### Patologie del sistema emolinfopoietico

Agranulocitosi, eosinofilia, leucopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica e pancitopenia. La maggior parte dei casi di agranulocitosi sono avvenuti tra la quarta e la decima settimana di terapia.

### Patologie epatiche

Può insorgere danno epatico (stasi biliare). L'ittero - che compare solitamente tra la seconda e la quarta settimana di trattamento - è considerato come una reazione di ipersensibilità. L'incidenza è bassa. Il quadro clinico assomiglia a quello dell'epatite infettiva ma con le caratteristiche di laboratorio dell'ittero ostruttivo. E' solitamente reversibile; tuttavia è stato riportato ittero cronico.

Gravidanza, puerperio e condizioni perinatali: sindrome da astinenza neonatale, sintomi extrapiramidali (frequenza non nota. Vedere paragrafo 4.6).

### Altri effetti

Particolari fattori collegati alla terapia a lungo termine comprendono: pigmentazione cutanea, soprattutto nelle aree esposte; alterazioni oculari che consistono nel deposito di fine sostanza particellare nella cornea e nel cristallino e che, nei casi più gravi, arrivano a opacità del cristallino a forma stellare; cheratopatie epiteliali; alterazioni retiniche; retinopatia pigmentaria.

Sono stati osservati inoltre: edema periferico; effetto epinefrinico inverso; aumento della PBI non attribuibile ad un aumento della tiroxina; gonfiore parotideo (raro); iperpiressia; sindrome simile al lupus eritematoso sistemico; aumento dell'appetito e del peso; polifagia; fotofobia; debolezza muscolare.

### **Amitriptilina cloridrato**

Sebbene con i farmaci antidepressivi, inclusa l'amitriptilina cloridrato, sia stata riferita l'attivazione di una schizofrenia latente, essa può essere evitata in alcuni casi con Mutabon Mite, grazie all'effetto antipsicotico della perfenazina. Alcuni esempi di convulsioni epilettiformi sono stati riferiti in pazienti schizofrenici cronici nel corso di trattamento con amitriptilina cloridrato.

Con l'impiego di un antidepressivo triciclico si dovranno prendere in considerazione le seguenti reazioni avverse:

### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rash, prurito, orticaria, fotosensibilizzazione, edema del volto e della lingua.

### Effetti anticolinergici

Secchezza delle fauci, visione offuscata, disturbi dell'accomodazione, stipsi, ileo paralitico, ritenzione urinaria, dilatazione delle vie urinarie.

### Patologie cardiovascolari

Ipotensione, ipertensione, tachicardia, palpitazioni, infarto del miocardio, aritmie, blocco cardiaco, ictus.

### Patologie del sistema nervoso

Stati confusionali, disturbi della concentrazione, disorientamento, fissazioni, allucinazioni, eccitazione, nervosismo, ansia, agitazione, insonnia, incubi notturni, sordità, formicolio e parestesia alle estremità, neuropatia periferica, mancanza di coordinazione, atassia, tremori, convulsioni, alterazioni nell'EEG, sintomi extrapiramidali, tinnito.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

### Patologie endocrine

Rigonfiamento dei testicoli e ginecomastia nel maschio, ingrossamento del seno e galattorrea nella femmina, aumentata o ridotta libido, innalzamento e abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue, sindrome dell'inappropriata secrezione di ADH.

### Patologie gastrointestinali

Nausea, disturbi epigastrici, pirosi, vomito, anoressia, stomatite, alterazione del gusto, diarrea, ittero, rigonfiamento delle parotidi, lingua scura. Raramente si è avuta epatite (inclusi alterata funzionalità epatica e ittero).

### Patologie del sistema emolinfopoietico

Depressione del midollo osseo, incluse agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, porpora, trombocitopenia.

### Patologie dell'occhio

Frequenza "non nota": Secchezza dell'occhio.

### Effetti legati alla classe terapeutica

Studi epidemiologici, condotti principalmente in pazienti di 50 anni o più, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee in pazienti in trattamento con SSRI e TCA. Il meccanismo che porta a questo aumentato rischio non è noto.

### Esami diagnostici

Prolungamento dell'intervallo QT all'ECG (frequenza comune).

### Altri

Vertigini, debolezza, affaticamento, cefalea, aumento o perdita di peso, incrementata sudorazione, frequenza ad urinare, midriasi, sonnolenza, alopecia.

Sintomi da astinenza: la brusca sospensione del trattamento dopo somministrazione prolungata può produrre nausea, cefalea e malessere. Questi non sono indicativi di dipendenza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse\\_](https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse_)

## 4.9. Sovradosaggio

Con questa categoria di farmaci, il sovradosaggio può provocare la morte del paziente. L'ingestione di molteplici farmaci (alcool incluso) è comune nel sovradosaggio deliberato. Poiché il trattamento del sovradosaggio è complesso e mutevole, si raccomanda al medico di contattare un centro anti-veleni per ottenere informazioni aggiornate in merito. I segni ed i sintomi di tossicità si sviluppano rapidamente dopo una overdose; il controllo in ospedale è quindi richiesto al più presto.

### **Sintomi:**

Il sovradosaggio di Mutabon Mite può provocare uno qualsiasi degli eventi avversi elencati per la perfenazina o l'amitriptilina cloridrato.

Il sovradosaggio della perfenazina produce solitamente sintomi extrapiramidali, quali discinesia e distonia, come descritto tra gli eventi avversi; tuttavia, essi possono essere mascherati dagli effetti anticolinergici dell'amitriptilina. Altri sintomi possono includere stupore o coma.

Le manifestazioni cliniche dell'overdose da antidepressivi triciclici includono: disritmie cardiache, grave ipotensione, iponatremia, convulsioni e depressione del SNC, coma incluso. Alterazioni elettrocardiografiche, particolarmente nell'asse o nella profondità del QRS, sono indicatori clinicamente significativi della tossicità degli antidepressivi triciclici. I controlli post-immissione in commercio e la letteratura hanno segnalato casi di identificazione della sindrome di Brugada e pattern ECG di Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina. Altri segni di overdose possono comprendere: confusione, disturbi nella concentrazione, allucinazioni visive transitorie, dilatazione delle pupille, agitazione, riflessi iperattivi, stupore, sonnolenza, rigidità muscolare, vomito, ipotermia, iperpiressia o uno qualunque dei sintomi elencati tra gli eventi avversi.

### **Trattamento:**

Generico: Eseguire un ECG ed iniziare immediatamente il monitoraggio cardiaco. Mantenere la pervietà delle vie aeree del paziente, istituire una linea endovenosa ed iniziare una disinfezione gastrica. Sono necessarie almeno 6 ore di monitoraggio cardiaco e di osservazione di eventuali segni a carico del SNC o di depressione respiratoria, ipotensione, disritmie cardiache e/o blocco della conduzione e crisi epilettiche. Qualora dovessero verificarsi segni di tossicità in questo periodo di tempo, è richiesto un prolungamento del monitoraggio. Sono stati riportati casi di pazienti deceduti per disritmie fatali avvenute molto dopo il sovradosaggio; tali pazienti avevano evidenza clinica di avvelenamento significativo prima del decesso e la maggior parte di essi era stata sottoposta ad inadeguata disinfezione gastrointestinale. Il monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco non dovrebbe guidare la gestione del paziente. Non vi sono antidoti specifici.

Disinfezione gastrointestinale: Tutti i pazienti nei quali si sospetti un sovradosaggio con antidepressivi triciclici dovrebbero essere sottoposti a disinfezione gastrointestinale. Essa dovrebbe comprendere la lavanda gastrica di largo volume seguita dalla somministrazione di carbone attivo. In caso di alterato stato di coscienza, garantire la pervietà delle vie aeree prima della lavanda. L'emese è controindicata a causa della possibilità di convulsioni,

depressione del sistema nervoso centrale, o reazione distonica della testa o del collo con conseguente aspirazione.

Sistema cardiovascolare: Una durata massima del tracciato QRS delle estremità  $\geq 0,10$  secondi può essere l'indicazione migliore della gravità del sovradosaggio. Sodio bicarbonato per via endovenosa dovrebbe essere somministrato per mantenere il pH sierico nel range compreso tra 7,45 e 7,55. Se la risposta del pH fosse inadeguata, è possibile ricorrere all'iperventilazione. L'uso contemporaneo di iperventilazione e sodio bicarbonato dovrebbe avvenire con estrema cautela, con frequente monitoraggio del pH. Non sono auspicabili valori di pH  $> 7,60$  o di  $pCO_2 < 20$  mmHg. Disritmie che non rispondono alla terapia con sodio bicarbonato/iperventilazione possono reagire a lidocaina, bretilio o fenitoina. Agenti antiaritmici di tipo 1A e 1C sono generalmente controindicati (ad esempio, chinidina, disopiramide e procainamide).

In rari casi, l'emoperfusione può essere benefica nell'instabilità cardiovascolare refrattaria in pazienti con tossicità acuta. Tuttavia, l'emodialisi, la dialisi peritoneale, le trasfusioni e la diuresi forzata sono state generalmente riferite come inefficaci nell'avvelenamento da antidepressivi triciclici.

Sistema nervoso centrale (SNC): Nei pazienti con depressione del SNC, si consiglia l'intubazione precoce a causa del potenziale rapido deterioramento delle condizioni. Le convulsioni possono essere controllate con benzodiazepine o, se queste fossero inefficaci, con altri anticonvulsivanti (ad esempio, fenobarbital, fenitoina). La fisostigmina non è raccomandata tranne che per il trattamento di sintomi mortali che non hanno reagito ad altre terapie, e unicamente dopo consulto con un centro anti-veleni.

Follow-up psichiatrico: Poiché il sovradosaggio è spesso deliberato, i pazienti possono tentare il suicidio con altri mezzi nel corso della fase di recupero. Sarà appropriato un sostegno psichiatrico.

*Popolazione pediatrica:* i principi della gestione di un sovradosaggio nei bambini e negli adulti sono simili. Si raccomanda vivamente al medico di contattare il locale centro anti-veleni per il trattamento specifico in età pediatrica. Anche se Mutabon Mite non è indicato nei bambini, si può verificare una ingestione accidentale.

Il sovradosaggio di amitriptilina nei bambini può comportare gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente soggetti a coma, sintomi cardiaci, respirazione difficoltosa, crisi convulsive, basso livello di sodio nel sangue, letargia, sonnolenza, nausea, vomito ed elevato livello di zucchero nel sangue e iponatremia.

## **5. INFORMAZIONI FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antidepressivi in associazione con psicoletti, codice ATC: N06CA01.

Mutabon Mite combina le proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche di perfenazina, con l'attività antidepressiva dell'amitriptilina.

La perfenazina svolge azioni a tutti i livelli del sistema nervoso centrale, particolarmente a livello dell'ipotalamo e dimostra proprietà ansiolitiche, antipsicotiche ed antiemetiche.

Amitriptilina cloridrato presenta 3 azioni farmacologiche maggiori: sedazione, attività anticolinergica, e blocco del re-uptake delle amine simpaticomimetiche rilasciate nello spazio sinaptico.

Quest'ultima azione è considerata più pertinente nel sollievo della depressione, sebbene il meccanismo preciso della attività antidepressiva clinica non sia conosciuta.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### **Perfenazina:**

#### Assorbimento

Le fenotiazine sono prontamente assorbite dal tratto gastrointestinale e dai siti parenterali.

Dal 60% al 70% di una dose somministrata per via orale viene rimossa rapidamente dal circolo portale e la circolazione enteroepatica è molto attiva.

Ciò dà origine a meno farmaco immodificato in circolo, in confronto a quanto accade dopo una somministrazione parenterale.

#### Distribuzione

Dopo l'assorbimento, le fenotiazine sono distribuite rapidamente nei tessuti. I farmaci sono molto lipofili e legati in misura elevata a membrane e proteine.

Concentrazioni elevate di farmaco immodificato sono riscontrate nel cervello, mentre i metaboliti predominano in polmoni, fegato, rene e milza.

#### Biotrasformazione

Le fenotiazine sono metabolizzate principalmente a livello epatico, attraverso meccanismi di ossidazione, idrossilazione, demetilazione, formazione di sulfossido e coniugazione con acido glucuronico. La farmacocinetica della perfenazina varia con l'idrossilazione della debrisoquina che è mediata dal citocromo P450 2D6 (CYP 2D6) ed è quindi soggetta a polimorfismo - ossia, il 7-10% della popolazione caucasica ed una bassa percentuale di asiatici hanno scarsa o nessuna attività e sono denominati "scarsi metabolizzatori". I soggetti "scarsi metabolizzatori" del CYP 2D6 metabolizzano la perfenazina più lentamente e presenteranno concentrazioni più elevate di questa sostanza rispetto ai metabolizzatori normali o "forti".

L'eliminazione dal plasma può essere più rapida che dai siti di elevato contenuto lipidico e ad elevato legame, in particolare nel sistema nervoso centrale.

### **Amitriptilina cloridrato:**

#### Assorbimento

A seguito di somministrazione orale, gli antidepressivi triciclici sono assorbiti in modo relativamente rapido con livelli plasmatici al picco, osservabili entro 2-4 ore.

La quantità di farmaco immodificato disponibile è influenzato dal metabolismo epatico di "first-pass".

I livelli plasmatici di steady-state sono raggiunti generalmente entro 7-21 giorni ed in seguito restano relativamente costanti.

L'emivita di eliminazione di amitriptilina dopo una dose orale unica varia da 10 a 43 ore. Nelle abituali concentrazioni terapeutiche le concentrazioni plasmatiche degli antidepressivi triciclici sono basse.

#### Biotrasformazione

Amitriptilina, una amina terziaria è metabolizzata a nortriptilina, amina secondaria, suo derivato. Il processo di N-demetilazione viene mediato dal citocromo P450 3A4, -2C9, -2D6 e da un enzima non identificato. Sia l'amitriptilina che la nortriptilina sono sottoposte a idrossilazione mediata dal CYP 2D6. I soggetti con ridotta attività del citocromo P450 2D6 ("scarsi metabolizzatori") possono presentare concentrazioni plasmatiche di amitriptilina più elevate di quanto atteso.

La successiva ossidazione, seguita da glucuronazione, porta alla formazione di metaboliti che sono meno attivi dal punto di vista farmacologico.

#### Eliminazione

I principi attivi ed i loro metaboliti sono escreti nelle urine ed attraverso la bile, nelle feci.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

Gli animali da esperimento tollerano, senza presentare sintomi tossici, dosi di Mutabon Mite di molto superiori a quelle consigliate nell'uomo, anche per 2-3 mesi di somministrazione.

La **perfenazina**, come la gran parte dei neurolettici, a basse dosi riduce il comportamento esplorativo degli animali, senza eliminarne le capacità discriminative ed inibisce la nutrizione.

Ad alte dosi provoca la caratteristica immobilità catatonica degli animali, che mantengono la posizione in cui vengono collocati, anche se scomoda, con aumento del tono muscolare ed indifferenza alla maggior parte degli stimoli.

Anche a dosi molto elevate la perfenazina non provoca coma e la dose letale è estremamente elevata.

Ci sono evidenze pubblicate indicanti che medicinali fenotiazinici clorurati, come la perfenazina, potenzialmente inducono fotogenotossicità in vitro dopo attivazione con la luce. L'esperienza post marketing non ha identificato alcun aumento di rischio di fotomutagenesi e/o carcinogenesi dovute all'esposizione alla luce, in più di 40 anni di commercializzazione.

L'**amitriptilina cloridrato** provoca intossicazione cerebrale da effetti antimuscarinici, ma anche cardiotoxici.

La DL<sub>50</sub> è di 800-900 mg/kg nel ratto e 322 mg/kg nel coniglio. Ratto e coniglio hanno tollerato, rispettivamente, 6-18 mg/kg e 10 mg/kg per 5 giorni la settimana, per 6 e 4 settimane sia sul piano comportamentale sia su quello di laboratorio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Amido di mais, Lattosio, Magnesio stearato, Amido pregelatinizzato, Opadry® white (Ipromellosa E-464, Macrogol, Titanio diossido E-171, Idrossipropilcellulosa E-463).

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Astuccio contenente blister da 30 compresse rivestite con film da 2 mg + 10 mg.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Neopharmed Gentili S.p.A.  
Via San Giuseppe Cottolengo, 15  
20143 Milano

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mutabon Mite 2 mg + 10 mg compresse rivestite con film, 30 compresse  
AIC: 021460074

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Dicembre 1984  
Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco