

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Амитриптилин е добре известен трицикличен антидепресант с установен механизъм на действие и употреба (Brunton 2011). Амитриптилин е третичен амин, който действа главно като инхибитор на обратното захващане на серотонин-норепинефрин. Неговият главен метаболит, нортриптилин, е по-мощен и селективен инхибитор на обратното захващане на норепинефрин, въпреки че блокира и захващането на серотонин. Амитриптилин притежава мощни антихолинергични, антихистаминергични и седативни свойства и усилва ефектите на катехоламините.

Амитриптилин е одобрен за пръв път в САЩ през 1961 г. В ЕС оригиналният продукт за амитриптилин се предлага на пазара като Saroten (и свързаните с него имена, в това число Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex и Redomex Diffucaps). Той е разрешен в следните държави членки: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO и SE. В ЕС са разрешени и други продукти, съдържащи амитриптилин, с различни търговски наименования. В света амитриптилин е разрешен в над 56 държави.

Saroten се предлага за перорална употреба под формата на филмирани таблетки и капсули и таблетки с модифицирано освобождаване с концентрации, включващи 10, 25, 50 и 75 mg. Предлага се и като инжекционен разтвор (2 ml, 50 mg).

Като част от оценката на предишната процедура за ПАДБ за амитриптилин (PSUSA/0000168/201501) водещата държава членка, Гърция, посочи необходимостта от хармонизиране на информацията за продукта за оригиналния продукт Saroten в ЕС. Настоящите КХП, които са одобрени в държавите — членки на ЕС, се различават значително по отношение на одобрените показания, дозировка и препоръки за употреба.

Поради различните национални решения, взети от държавите членки относно разрешаването на продуктите, съдържащи амитриптилин, на 17 декември 2015 г. Гърция уведоми Агенцията за сезиране по член 30 от Директива 2001/83/ЕО за Saroten и свързаните с него имена, за да се премахнат различията в разрешените на национално ниво КХП и по този начин да се хармонизират разнородните КХП в ЕС.

Цялостно обобщение на научната оценка на СНМР

Терапевтични показания

Амитриптилин е доказал се продукт с дългогодишна употреба като антидепресант. Като взе предвид настоящите насоки за лечение и последните систематични прегледи, публикувани в литературата, СНМР одобри показание за амитриптилин при лечението на голямо депресивно разстройство при възрастни.

Въпреки че СНМР не се съгласява с употребата на амитриптилин при широки показания за хронична болка, употребата на амитриптилин за лечението на невропатична болка при възрастни се подкрепя от последните систематични прегледи и мета-анализ на фармакологичните лечения за това заболяване. От друга страна, доказателствата, предоставени от ПРУ за употребата на амитриптилин при неспецифични невропатични заболявания като фантомна болка, невропатия при рак и невропатия при HIV, не се считат за достатъчни, за да подкрепят специфично показание за тези категории на болка. Освен това

¹ Brunton, L. L.; Chabner, Bruce; Knollmann, Björn C. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill: New York).

CHMP не одобрява отделно показание за чувствителност към болка поради недостатъчните доказателства, които са предоставени във връзка с болка в гърба и висцерална болка.

В допълнение към това CHMP заключи, че всички данни, предоставени от ПРУ, подкрепят употребата на амитриптилин като първа линия на лечение при профилактичното лечение на хронично тензионно главоболие (СТТН) и мигрена при възрастни, въпреки че не се съгласява със специфичното показание за фибромиалгия.

И накрая, въз основа на настоящите препоръки на националните и международните насоки за лечение и данните в литературата, употребата на амитриптилин за нощно напикаване при деца е ограничено до трета линия на терапия при деца на възраст 6 години и повече, когато е изключена органична патология, в това число спина бифида и свързани нарушения, и не е постигнато повлияване от други нелекарствени и лекарствени лечения, включително с противоспазматични и свързани с вазопресин продукти.

Дозировка

ПРУ предложи хармонизирани препоръки за дозиране въз основа на дозите, проучвани в клинични изпитвания, и в съответствие с референтната книга на Martindale (Martindale 2014). Терапевтичният ефект обикновено се наблюдава след 2—4 седмици на дозиране.

При преглед на всички налични данни препоръчителната доза за лечението на депресия при възрастни е 50 mg дневно. При необходимост дозата може да бъде увеличавана с 25 mg всяка следваща седмица. Поддържащата доза е най-ниската ефективна доза и не се препоръчват дози над 150 mg дневно.

За пациенти в напреднала възраст над 65 години и пациенти със сърдечносъдово заболяване обикновено се препоръчва започване на лечение с по-ниска доза, отколкото препоръчаната за възрастни, тъй като тези популации са особено чувствителни към известни нежелани реакции и в частност към сърдечна токсичност. За тази популация пациенти се препоръчва начална доза от 10—25 mg вечер и въпреки че дозата може да бъде увеличена, в зависимост от индивидуалното повлияване на пациента и поносимостта, дози над 100 mg трябва да се използват с внимание.

Въз основа на наличните клинични данни за парентерално приложение на амитриптилин при депресирани пациенти, както и за фармакокинетичните показатели, препоръчителната дозировка е 50—150 mg/ден, приемана като 1 до 3 ампули дневно. Максималната дневна дозировка от 150 mg амитриптилин, приемана чрез инжекция/инфузия, не трябва да се превишава.

За лечението на болка (невропатична болка, профилактично лечение на хронично тензионно главоболие и профилактично лечение на мигрена) при възрастни дозите обикновено са по-ниски, отколкото при депресия, като дозите рядко превишават 100 mg. Дозировката трябва да започне с 10 mg преди лягане и след това да се титрира със стъпка на увеличение 10—25 mg на всеки 3—7 дни. Обикновено пациентите трябва да се титрират индивидуално до дозата, която осигурява задоволителна аналгезия с поносими нежелани лекарствени реакции, и при всички случаи трябва да се използва най-ниската ефективна доза за най-краткото време, необходимо за лечение на симптомите.

Препоръчителната начална доза за лечението на болка при пациенти в напреднала възраст и тези със сърдечносъдово заболяване е от 10 до 25 mg вечер. При тази популация пациенти дози над 75 mg трябва да се използват с внимание. Освен това тъй като лечението е симптоматично, то трябва да бъде продължено за подходящ срок от време. При много пациенти може да се наложи терапията за невропатична болка да продължи няколко години.

Препоръчва се редовна оценка, за да се потвърди, че продължаването на лечението е подходящо за пациента.

Въз основа на референцията на Martindale за лекарството (Martindale 2014) препоръчителната доза за нощно напикаване е от 10 до 20 mg за деца на възраст от 6 до 10 години и от 25 до 50 mg за деца на възраст от 11 до 17 години. Най-важно е дозата да се увеличава постепенно. Схемите на дозировка не могат да бъдат постигнати с всяка предлагана формула/концентрация и трябва да се търси подходяща формула/концентрация за специфична доза. Освен това продължителността на лечението не трябва да превишава период от 3 месеца и преди започването на терапия трябва да се направи ЕКГ, за да се изключи синдром на удължен QT интервал.

Други точки от КХП

Данните, подкрепящи противопоказанията, които са включени в точка 4.3 на КХП, са обсъдени с ПРУ и СНМР се съгласява с предоставените обоснования за запазването им в КХП за следните от тях:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Скоросен инфаркт на миокарда. Всяка степен на сърдечен блок или нарушения на сърдечния ритъм и коронарна артериална недостатъчност.
- Съпътстващо лечение с инхибитори на MAO (моноамин оксидаза)
- Тежко чернодробно заболяване.
- При деца на възраст под 6 години.

Добавено е предупреждение към точка 4.4 на КХП за риска от удължаване на QT интервала.

Точка 4.5 на КХП за лекарствени взаимодействия е ревизирана въз основа на прегледа на последните налични в литературата данни.

По отношение на фертилитет, бременност и кърмене, точка 4.6 на КХП е актуализирана въз основа на прегледа и анализа на всички налични данни, предоставени от ПРУ, в това число литература и постмаркетингови данни от глобалната база данни за безопасност.

Амитриптилин не се препоръчва по време на бременност освен ако не е изрично необходимо и само след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

ПРУ проведеха анализ на техните бази данни и взеха предвид цялата налична информация в литературата, включително класически учебници като този на Martindale (Martindale 2014), за да оправдаят включването на нежелани лекарствени реакции, за които причинно-следствената връзка е поне приемлива вероятност. Освен това точка 4.9 на КХП, фокусирана върху управлението на предозирането, е обновена.

Точка 5.1 е ревизирана, за да включи кратко фактическо обяснение на механизма на действие, а точка 5.2 е актуализирана, за да включи данни, които подкрепят представените и обсъдените фармакокинетични свойства, особено за парентералната формула.

И накрая, точка 5.3 за предклиничните данни за безопасност е модифицирана в съответствие с най-новата приложима информация от литературата, за да отрази настоящите знания по отношение на сърдечната токсичност, генотоксичния потенциал, ембриотоксичността и ефекта върху фертилитета.

Етикетиране

Промените, въведени в КХП, са последователно отразени в данните върху опаковката, където е приложимо, но повечето точки са оставени за попълване на национално ниво.

Листовка

Листовката е изменена съгласно промените, направени в КХП.

Основания за становището на СНМР

Като се има предвид, че:

- обхватът на сезирането беше хармонизиране на информацията за продукта;
- информацията за продукта, предложена от притежателите на разрешението за употреба, е оценена въз основа на подадената документация и научното обсъждане в Комитета;
- Комитетът взе предвид сезирането по член 30 от Директива 2001/83/ЕО;
- Комитетът взе предвид различията, установени в уведомлението за Saroten и свързаните с него имена, както и останалите точки на информацията за продукта.
- Комитетът прегледа всички данни, представени от ПРУ, както и съответната налична литература в подкрепа на предложената хармонизация на информацията за продукта; СНМР препоръчва промяната в условията на разрешенията за употреба, за които е изложена информацията за продукта в Приложение III за Saroten и свързаните с него имена (вж. Приложение I).

Следователно, СНМР заключи, че съотношението полза/риск за Saroten и свързаните с него имена остава благоприятно, при условие че в информацията за продукта се внесат одобрените промени.