

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Amitriptylin je dobře známé tricycklické antidepresivum s prokázaným mechanismem účinku a použitím (Brunton 2011). Amitriptylin je terciární amin, který působí primárně jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho hlavní metabolit, nortriptylin, je silnější a selektivnější inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, i když blokuje i zpětné vychytávání serotoninu. Amitriptylin má silné anticholinergní, antihistaminergní a sedativní vlastnosti a zvyšuje účinek katecholaminů.

Amitriptylin byl poprvé registrován ve Spojených státech amerických v roce 1961. Na trhu v EU je původní přípravek obsahující amitriptylin k dispozici pod názvem Saroten (a souvisejícími názvy včetně Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex a Redomex Diffucaps). Tento přípravek je registrován v těchto členských státech: Belgie, Dánsko, Estonsko, Lucembursko, Německo, Nizozemsko, Norsko, Kypr, Rakousko, Řecko a Švédsko. V EU jsou pod jinými obchodními názvy registrovány i další přípravky obsahující amitriptylin. Amitriptylin je po celém světě registrován ve více než 56 zemích.

Přípravek Saroten je k dispozici pro perorální podání ve formě potahovaných tablet, jakož i tobolek a tablet s řízeným uvolňováním, které mají sílu 10, 25, 50 a 75 mg. Rovněž je k dispozici ve formě injekčního roztoku (2 ml, 50 mg).

V rámci hodnocení předchozího postupu přípravy pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro amitriptylin (PSUSA/0000168/201501) vedoucí člen, Řecko, poukázal na nutnost harmonizovat v celé EU informace o přípravku pro původní přípravek Saroten. Současný souhrn informací o přípravku schválený v členských státech EU se významně odlišuje z hlediska schválených indikací, dávkování a doporučení pro užívání.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly ohledně registrace přípravků obsahujících amitriptylin rozdílná vnitrostátní rozhodnutí, uvědomilo Řecko dne 17. prosince 2015 agenturu o postupu přezkoumání přípravku Saroten a souvisejících názvů podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny informací o přípravku pro výše uvedený přípravek, a tak v rámci EU sjednotit různé souhrny informací o přípravku.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Terapeutické indikace

Amitriptylin je dobře známý přípravek, který se po dlouhou dobu používá jako antidepresivum. S ohledem na současná doporučení pro léčbu a nedávné systematické přehledy zveřejněné v literatuře schválil výbor CHMP indikaci amitriptylinu v léčbě závažné depresivní poruchy u dospělých.

Ačkoli výbor CHMP neschválil používání amitriptylinu v široké indikaci u chronické bolesti, užívání amitriptylinu v léčbě neuropatické bolesti u dospělých bylo podpořeno nedávnými systematickými přehledy a meta-analýzami farmakologické léčby tohoto onemocnění. Na druhé straně důkazy předložené držitelem rozhodnutí o registraci týkající se používání amitriptylinu u nespecifických neuropatických onemocnění, jako jsou fantomové bolesti, nádorová neuropatie a HIV neuropatie, nebyly považovány za dostatečné na podporu konkrétní indikace u těchto kategorií bolesti. Kromě

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

toho výbor CHMP nepodpořil samostatnou indikaci u nociceptivní bolesti, a to vzhledem k nedostatečným důkazům, které byly předloženy s ohledem na bolest zad a viscerální bolest.

Navíc výbor CHMP dospěl k závěru, že souhrn údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci podporoval první linii léčby amitriptylinem v profylaktické léčbě chronické bolesti hlavy tenzního typu (CTTH) a migrény u dospělých, ale specifická indikace u fibromyalgie nebyla odsouhlasena.

V neposlední řadě na základě aktuálních doporučení vnitrostátních a mezinárodních pokynů pro léčbu a dostupné literatury bylo použití amitriptylinu u noční enurézy (pomočování) u dětí omezeno na léčbu třetí linie u dětí ve věku 6 let a starších za předpokladu vyloučení organické patologie včetně rozštěpu páteře a souvisejících onemocnění a dosažení nulové odpovědi v souvislosti se všemi ostatními nefarmakologickými a farmakologickými léčbami včetně spasmolytik a vasopresinových přípravků.

Dávkování

Držitelé rozhodnutí o registraci navrhli sjednocená doporučení na základě dávek sledovaných v klinických studiích a v souladu s příručkou Martindale (Martindale 2014). Terapeutický účinek je obvykle zaznamenán po 2–4 týdnech podávání.

Po přezkoumání všech dostupných údajů činí doporučené dávky k léčbě deprese u dospělých 50 mg denně. V případě nutnosti lze dávku zvyšovat o 25 mg každý druhý týden. Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka a dávky nad 150 mg denně se nedoporučují.

U starších pacientů ve věku nad 65 let a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním se všeobecně doporučuje zahájit léčbu v nejnižším rozmezí dávek podle doporučení pro dospělé, protože tyto skupiny jsou obzvláště náchylné k rozvoji známých nežádoucích účinků a zejména srdeční toxicity. U této skupiny pacientů se doporučuje počáteční dávka 10–25 mg večer, a přestože dávka může být navýšena v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta, dávky nad 100 mg by měly být podávány s opatrností.

Na základě dostupných klinických údajů týkajících se parenterálního podání amitriptylinu u pacientů s depresí a farmakokinetických parametrů je doporučené dávkování 50–150 mg/den ve formě 1 až 3 ampulí denně. Neměla by být překročena maximální denní dávka 150 mg amitriptylinu podávaná ve formě injekce/infuze.

K léčbě bolesti (neuropatická bolest, profylaktická léčba chronické bolesti hlavy tenzního typu a profylaktická léčba migrény) u dospělých jsou dávky obecně nižší než u deprese a zřídka převyšují 100 mg. Dávkování by se mělo zahájit dávkou 10 mg před spaním a poté se dávka postupně titruje po 10–25 mg každých 3–7 dní. Obecně platí, že pacienti by měli být individuálně titrováni na dávku, která poskytuje adekvátní analgezii s přijatelnými nežádoucími účinky léčivého přípravku a ve všech případech by měla být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků.

Doporučená počáteční dávka k léčbě bolesti u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je 10–25 mg večer. U této skupiny pacientů by dávky nad 75 mg měly být používány se zvýšenou opatrností. Kromě toho vzhledem k tomu, že léčba je symptomatická, měla by trvat přiměřeně dlouhou dobu. U mnoha pacientů může být nutná několikaletá léčba neuropatické bolesti. Doporučuje se proto provádět u pacientů pravidelné posuzování vhodnosti pokračování léčby.

Na základě lékové příručky Martindale (Martindale 2014) je doporučená dávka u noční enurézy 10 až 20 mg pro děti ve věku 6 až 10 let a 25 až 50 mg pro děti ve věku od 11 let do 17 let. Je nanejvýš důležité, aby se dávka navyšovala postupně. Dávkovacích režimů nelze dosáhnout u

všech dostupných forem/sil a s ohledem na konkrétní dávku je nutné zvolit vhodnou formu/sílu přípravku. Kromě toho by délka léčby neměla přesáhnout dobu 3 měsíců a před zahájením léčby je nutné provést vyšetření EKG s cílem vyloučit syndrom dlouhého QT intervalu.

Další body souhrnu údajů o přípravku

Držitelé rozhodnutí o registraci projednali údaje podporující kontraindikace uvedené v bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku a výbor CHMP schválil předložené zdůvodnění pro jejich ponechání v souhrnu údajů o přípravku:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku,
- infarkt myokardu v nedávné době. Srdeční blok jakéhokoli stupně nebo poruchy srdečního rytmu a nedostatečnost koronárních tepen,
- současná léčba inhibitory MAO (inhibitory monoaminoxidázy),
- závažné onemocnění jater,
- u dětí do 6 let věku.

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku bylo přidáno upozornění ohledně rizika prodloužení QT intervalu.

Bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku o lékových interakcích byl revidován na základě přezkoumání nejnovější dostupné literatury.

S ohledem na plodnost, těhotenství a kojení byl bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku aktualizován na základě přezkoumání a analýzy všech dostupných údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci včetně literatury a údajů z databáze globální bezpečnosti držitele rozhodnutí o registraci po uvedení přípravku na trh. Amitriptylin se nedoporučuje v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, a i tehdy pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik.

Držitelé rozhodnutí o registraci provedli analýzu svých databází a zvážili všechny dostupné informace v literatuře včetně klasických učebnic jako Martindale (Martindale 2014) s cílem zdůvodnit zařazení nežádoucích účinků léčivého přípravku, u kterých je kauzální souvislost přinejmenším opodstatněnou možností. Kromě toho byl zjednodušen bod 4.9 souhrnu údajů o přípravku, který se týká léčby předávkování.

Bod 5.1 byl přepracován, aby zahrnoval krátký věcný popis mechanismu účinku, a bod 5.2 byl aktualizován, aby obsahoval údaje, které podporují farmakokinetické vlastnosti s tím, že byly reprezentovány a diskutovány zejména parenterální formy přípravku.

A konečně bod 5.3 týkající se preklinických údajů o bezpečnosti byl upraven podle nejnovějších a relevantních informací z literatury tak, aby odrážel současné znalosti týkající se srdeční toxicity, možné genotoxicity, embryotoxicity a vlivu na plodnost.

Označení na obalu

V části týkající se označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni.

Příbalová informace

Příbalová informace byla upravena v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- důvodem přezkoumání bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sděleních pro přípravek Saroten a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku.
- Výbor CHMP přezkoumal souhrn údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci a relevantní dostupnou literaturu na podporu navrhované harmonizace informací o přípravku a doporučil změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci, pro které jsou informace o přípravku pro přípravek Saroten a související názvy uvedeny v příloze III (viz příloha I).

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Saroten a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.