

Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Amitriptilin dobro je poznat triciklički antidepresiv s uspostavljenim mehanizmom djelovanja i uporabe (Brunton 2011). Amitriptilin je tercijarni amin koji prvenstveno djeluje kao inhibitor ponovnog unosa serotonina-norepinefrina. Njegov glavni metabolit nortriptilin jači je i selektivniji inhibitor ponovnog unosa norepinefrina, iako i dalje blokira ponovni unos serotonina. Amitriptilin ima jaka antikolinergična, antihistaminska i sedativna svojstva te pojačava učinke kateholamina.

Amitriptilin je prvi put odobren u SAD-u 1961. U EU-u originalni proizvod koji sadrži amitriptilin u promet je stavljen kao lijek Saroten (i povezanih naziva, uključujući Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex i Redomex Diffucaps). Odobren je u sljedećim državama članicama EU-a: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO i SE. U EU-u su odobreni i drugi proizvodi koji sadrže amitriptilin, a imaju različite robne nazive. Amitriptilin je odobren diljem svijeta u više od 56 zemalja.

Saroten je dostupan za oralnu primjenu filmom obloženih tableta te kapsula i tableta s prilagođenim oslobađanjem jačine od 10, 25, 50 i 75 mg. Dostupan je i kao otopina za injekciju (2 ml, 50 mg).

U okviru ocjene prethodnog PSUR postupka za amitriptilin (PSUSA/0000168/201501), vodeća država članica Grčka utvrdila je da postoji potreba za usklađivanjem informacija za originalni lijek Saroten diljem EU-a. Postojeći sažetci opisa svojstava koji su odobreni u državama članicama EU-a značajno se razlikuju u pogledu odobrenih indikacija, doziranja i preporuka za uporabu.

Stoga, zbog različitih nacionalnih odluka koje su donijele države članice u pogledu autorizacije proizvoda koji sadrže amitriptilin, Grčka je 17. prosinca 2015. Agenciju obavijestila o upućivanju na temelju članka 30. Direktive 2001/83/EZ za Saroten i povezane nazive kako bi se riješile razlike u nacionalno odobrenim sažetcima opisa svojstava za prethodno navedeni lijek te za usklađenje tih sažetaka diljem EU-a.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

Terapijske indikacije

Amitriptilin je dobro poznat lijek koji se već dugo koristi kao antidepresiv. Uzimajući u obzir postojeće smjernice o liječenju i nedavne sustavne procjene objavljene u stručnoj literaturi, CHMP je podržao indikaciju amitriptilina u liječenju teškog depresivnog poremećaja u odraslih bolesnika.

Iako CHMP nije donio odluku o primjeni amitriptilina u široj indikaciji za kroničnu bol, nedavne sustavne procjene i meta analize farmakološkog liječenja podržavaju upotrebu amitriptilina u liječenju neuropatske boli u odraslih bolesnika. Međutim, dokazi koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet (MAH) o primjeni amitriptilina u liječenju nespecifičnih neuropatskih stanja kao što je fantomska bol, neuropatija kod oboljelih od raka i HIV-a, ne smatraju se dovoljnima za podržavanje specifične indikacije za te kategorije boli. Štoviše, CHMP nije podržao zasebnu indikaciju za nociceptivnu bol zbog nedovoljnih dokaza u pogledu boli u leđima i visceralne boli.

Nadalje, CHMP je zaključio da ukupni podatci koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet podržavaju prvu liniju liječenja amitriptilinom u profilaktičkom liječenju kronične tenzijske glavobolje (CTTH) i migrena u odraslih bolesnika, iako nije donesena odluka o specifičnoj indikaciji za fibromijalgiju.

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

Konačno, na temelju postojećih preporuka nacionalnih i međunarodnih smjernica o liječenju i dostupne stručne literature, primjena amitriptilina u liječenju noćnog mokrenja u djece ograničena je na treću liniju liječenja u djece u dobi od 6 godina i starije ako je isključena organska patologija, uključujući spinu bifidu i povezane poremećaje te ako nije bilo reakcije na sve druge terapije lijekovima i drugim proizvodima, uključujući proizvode protiv mišićnih spazama i proizvode povezane s vazopresinom.

Doziranje

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet (MAH) predložili su usklađene preporuke o doziranju na temelju doza ispitivanih u kliničkim ispitivanjima i u skladu s referentnim priručnikom Martindale (Martindale 2014). Terapijski učinak obično se primjećuje nakon 2 do 4 tjedna primjene doze.

Nakon pregleda svih dostupnih podataka, za liječenje depresije u odraslih bolesnika preporučena doza je 50 mg na dan. Prema potrebi doza se može povećati za 25 mg svaki drugi tjedan. Održavana doza je najniža djelotvorna doza, a doze iznad 150 mg na dan ne preporučuju se.

Za bolesnike starije od 65 godina i bolesnike s kardiovaskularnim bolestima obično se preporučuje početak liječenja nižom dozom za odrasle bolesnike jer su te skupine posebno osjetljive na poznate nuspojave, a posebno na kardiološku toksičnost. Za tu skupinu bolesnika preporučuje se početna doza od 10 do 25 mg navečer i iako se doza može povećati na temelju odgovora i tolerancije pojedinačnog bolesnika, doze veće od 100 mg trebaju se primjenjivati uz oprez.

Na temelju dostupnih kliničkih podataka o parenteralnoj primjeni amitriptilina u depresivnih bolesnika te na temelju farmakokinetičkih parametara, preporučena doza je 50 do 150 mg na dan putem 1 do 3 ampule dnevno. Ne smije se prekoračiti najveća dnevna doza od 150 mg amitriptilina koja se primjenjuje injekcijom/infuzijom.

Za liječenje boli (neuropatska bol, profilaktičko liječenje kronične tenzijske glavobolje i profilaktičko liječenje migrene) u odraslih bolesnika, doze su obično manje od doza za liječenje depresije, pri čemu doza rijetko premašuje 100 mg. Početna doza od 10 mg treba se primjenjivati u vrijeme spavanja, a zatim se može povećati s 10 na 25 mg svakih 3 do 7 dana. Bolesnicima bi se doza pojedinačno trebala povećavati do doze koja omogućuje odgovarajuću analgeziju uz podnošljive nuspojave te bi se u svakom slučaju trebala primjenjivati najmanja djelotvorna doza u najkraćem vremenskom razdoblju potrebnom za liječenje simptoma.

Preporučena početna doza za liječenje boli u starijih bolesnika i bolesnika s kardiovaskularnim bolestima je 10 do 25 mg navečer. U toj skupini bolesnika doze veće od 75 mg trebaju se koristiti uz oprez. Osim toga, budući da je liječenje simptomatsko, potrebno ga je nastaviti u odgovarajućem vremenskom razdoblju. U mnogih bolesnika liječenje neuropatske boli može biti potrebno nekoliko godina. Preporučuje se redovita ponovna procjena kako bi se potvrdilo je li nastavak liječenja prikladan za bolesnika.

Na temelju referentnog priručnika Martindale (Martindale 2014) preporučena doza za noćno mokrenje je 10 do 20 mg u djece u dobi od 6 do 10 godina te 25 do 50 mg u djece od 11 do 17 godina. Najvažnije je postupno povećavati dozu. Sheme doziranja ne mogu se postići sa svakom dostupnom formulacijom/jačinom te treba pronaći odgovarajuću formulaciju/jačinu za određenu dozu. Nadalje, trajanje liječenje ne smije premašivati razdoblje od 3 mjeseca, a EKG treba napraviti prije početka liječenja kako bi se isključio sindrom dugog QT intervala.

Ostali dijelovi u sažetku opisa svojstava

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet razmotrili su podatke koji podržavaju kontraindikacije navedene u dijelu 4.3. u sažetku opisa svojstava, te se CHMP složio s obrazloženjem za zadržavanje sljedećih kontraindikacija u sažetku opisa svojstava:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari

- nedavni infarkt miokarda Bilo koji stupanj srčanoj zastoja ili poremećaja srčanog ritma i suženja koronarnih arterija.
- prateće liječenje inhibitorima monoaminooksidaze (MAOI)
- teška bolest jetre
- u djece mlađe od 6 godina.

U dio 4.4. u sažetku opisa svojstava dodano je upozorenje o riziku od produljenja QT intervala.

Dio 4.5. u sažetku opisa svojstava o interakcijama lijeka revidiran je na temelju pregleda najnovije dostupne literature.

U pogledu plodnosti, trudnoće i dojenja, dio 4.6. sažetka opisa svojstava ažuriran je na temelju pregleda i analize svih dostupnih podataka koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, uključujući literaturu i postmarketinške podatke iz globalne baze podataka o sigurnosti nositelja odobrenja za stavljanje u promet. Primjena amitriptilin ne preporučuje se u trudnoći, osim ako je to prijeko potrebno i samo nakon pažljivog proučavanja omjera koristi i rizika.

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet proveli su analizu svojih baza podataka i razmotrili sve podatke dostupne u literaturi, uključujući klasične priručnike kao što je priručnik Martindale (Martindale 2014), kako bi opravdali uključivanje nuspojava lijeka za čiju uzročnu vezu postoji barem razumna mogućnost. Osim toga, dio 4.9. u sažetku opisa svojstava koji se odnosi na upravljanje predoziranjem pojednostavljen je.

Dio 5.1. je ispravljen te je dodan kratki činjenični opis mehanizma djelovanja. Dio 5.2. je ažuriran podacima koji podržavaju farmakokinetička svojstva, a posebno su predstavljene i obrazloženi podatci koji se odnose na parenteralnu formulaciju.

Konačno, dio 5.3. o prekliničkim podacima o sigurnosti primjene izmijenjen je u skladu s najnovijim i najvažnijim informacijama iz literature kako bi odrazio trenutno znanje o kardiološkoj toksičnosti, genotoksičnom potencijalu, embriotoksičnosti i utjecaju na plodnost.

Označivanje

Izmjene sažetka opisa svojstava dosljedno su uključene u označivanje ako je bilo potrebno, međutim sadržaj većine odjeljaka određivao se na nacionalnoj razini.

Uputa o lijeku

Uputa o lijeku dopunjena je u skladu s izmjenama u sažetku opisa svojstava lijeka.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- Područje primjene upućivanja bilo je usklađivanje informacija o lijeku.
- Informacije o lijeku koje su predložili nositelji odobrenja za stavljanje u promet procijenjene su na temelju dostavljene dokumentacije i znanstvene rasprava s Odborom.
- Odbor je razmotrio upućivanje u skladu s člankom 30. Direktive 2001/83/EZ.
- Odbor je u obzir uzeo utvrđene razlike u obavijesti za Saroten i povezane nazive, kao i preostale dijelove informacija o lijeku.
- Odbor je pregledao cjelovite podatke koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, kao i dostupnu relevantnu literaturu koja podržava predloženo usklađivanje informacija o lijeku, CHMP je preporučio izmjenu pojmova u odobrenjima za stavljanje u

promet čije su informacije o lijeku navedene u prilogu III. za Saroten i povezane nazive (vidjeti prilog I.).

Na temelju toga CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za Saroten i povezane nazive ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene.