

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az amitriptilin egy jól ismert antidepresszáns igazolt hatásmechanizmussal és alkalmazással (Brunton 2011). Az amitriptilin egy tercier amin, amely elsődlegesen szerotonin-noradrenalin újrafelvétel gátlóként fejti ki hatását. Fő metabolitja, a nortriptilin, egy erősebb és szelektív noradrenalin újrafelvétel gátló, bár a szerotonin újrafelvételt is gátolja. Az amitriptilin erős antikolinerg, antihisztaminerg és szedatív jellemzőkkel rendelkezik, és felerősíti a katekolaminok hatásait.

Az amitriptilint először az Egyesült Államokban engedélyezték 1961-ben. Az Európai Unióban az amitriptilin originátor készítményt Saroten (és kapcsolódó nevek, köztük Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex és Redomex Diffucaps) elnevezés alatt forgalmazzák. A következő tagállamokban rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO és SE. Más amitriptilin tartalmú készítményeket is engedélyeztek az EU-ban különböző terméknevek alatt. Az amitriptilin világszerte több mint 56 országban engedélyezett.

A Saroten szájon át adandó filmtabletták, valamint módosított hatóanyag-leadású kapszulák és tabletták formájában kapható, többek között 10, 25, 50 és 75 mg hatáserősségben. Oldatos injekció (2ml, 50 mg) formájában is forgalmazzák.

Az amitriptilinre vonatkozó, korábbi PSUR eljárás (PSUSA/0000168/201501) értékelése részeként a vezető tagállam, Görögország szükségesnek ítélte az originátor Saroten terméktájékoztatójának harmonizálását az EU területén. Az EU tagállamokban jóváhagyott, jelenlegi alkalmazási előírások jelentősen eltérnek az engedélyezett javallatok, az adagolási rend és az alkalmazásra vonatkozó ajánlások tekintetében.

Ezért, mivel a tagállamok az amitriptilin tartalmú készítmények engedélyezését illetően eltérő nemzeti határozatokat hoztak, Görögország 2015. december 17-én értesítette az Ügynökséget a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztésről a Saroten és kapcsolódó nevek vonatkozásában, hogy feloldják a nemzeti szinten engedélyezett alkalmazási előírások eltéréseit a fent említett készítményekre vonatkozóan, és ilyen módon harmonizálják a különböző alkalmazási előírásokat az EU egész területén.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Terápiás javallatok

Az amitriptilin egy jól megalapozott készítmény, régóta alkalmazzák antidepresszánsként. Figyelembe véve a jelenlegi terápiás irányelveket és a szakirodalomban publikált újabb áttekintéseket, a CHMP elfogadta az amitriptilin javallataként a major depresszió kezelését felnőtteknél.

Bár a CHMP nem értett egyet az amitriptilin alkalmazásával a krónikus fájdalom széles körű javallatában, úgy vélték, hogy felnőtteknél a neuropátiás fájdalom kezelésében az amitriptilin alkalmazását alátámasztották a betegség gyógyszeres kezelésének újabb szisztematikus áttekintései és metaanalízisei. Másrészt a forgalomba hozatali engedély jogosultja által az amitriptilin nem specifikus neuropátiás betegségek – például fantomfájdalom, daganatos neuropátia és HIV neuropátia – esetén történő alkalmazásával kapcsolatosan benyújtott bizonyítékokat nem tartották megfelelőnek a specifikus javallat alátámasztásához ezeknél a fájdalom kategóriáknál. Továbbá a hátfájdalommal és zsigeri fájdalommal kapcsolatosan

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

benyújtott, nem elégséges bizonyítékok miatt a CHMP nem fogadta el a nociceptív fájdalmat külön javallatként.

Ezenfelül a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatok összessége az amitriptilin vonatkozásában alátámasztotta az első vonalbeli kezelést a krónikus tenziós fejfájás és a migrén profilaktikus kezelésében felnőtteknél, bár a fibromialgia esetében specifikus javallatban nem állapodtak meg.

Végül a nemzeti és nemzetközi terápiás irányelvek jelenlegi ajánlásai és a rendelkezésre álló szakirodalom alapján az amitriptilin alkalmazását gyermekeknél enurézis nokturnában harmadik vonalbeli terápiára korlátozták 6 éves és idősebb gyermekeknél, amennyiben szervi kórokat, például a nyitott gerincet (spina bifida) és a társuló rendellenességeket kizárták, és az egyéb nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelésekkel – beleértve a spazmolitikumokat és vazopresszin analóg készítményeket – nem értek el választ.

Adagolás

A forgalomba hozatali engedély jogosultja harmonizált adagolási ajánlásokat javasolt a klinikai vizsgálatokban tanulmányozott dózisok alapján és a Martindale referenciakönyvnek (Martindale 2014) megfelelően. A terápiás hatás általában 2-4 hetes adagolást követően figyelhető meg.

Az összes rendelkezésre álló adat áttekintése alapján felnőtteknél a depresszió kezelése esetében a javasolt adag naponta 50 mg. Szükség esetén az adag kéthetente 25 mg-gal emelhető. A fenntartó adag a legalacsonyabb hatásos adag, és a napi 150 mg-ot meghaladó dózis nem javasolt.

Az idős, 65 év feletti betegek, valamint a kardiovaszkuláris betegségben szenvedők esetében általánosságban javasolt a kezelést a felnőtteknél ajánlottnál alacsonyabb dózissal megkezdni, mivel ezek a populációk különösen érzékenyek lehetnek az ismert mellékhatásokkal, különösen pedig a kardiális toxicitással szemben. Ennél a betegcsoportnál esténként 10-25 mg kezdőadag javasolt, és bár a dózis növelhető az individuális reakció és tolerálhatóság függvényében, a 100 mg-ot meghaladó adagokat körültekintően kell alkalmazni.

A depressziós betegeknek az amitriptilin parenterális alkalmazásával kapcsolatosan rendelkezésre álló klinikai adatok, valamint a farmakokinetikai paraméterek alapján a javasolt adag naponta 50-150 mg, napi 1-3 ampulla formájában adva. A napi maximum 150 mg injekcióban/infúzióban adott amitriptilin adagot nem szabad túllépni.

A fájdalom (neuropátiás fájdalom, krónikus tenziós fejfájás profilaktikus kezelés és a migrén profilaktikus kezelése) kezelésére felnőtteknél az adag általában alacsonyabb, mint depresszió esetében, a dózis ritkán haladja meg a 100 mg-ot. Az adagolást lefekvéskor adott 10 mg-mal kell kezdeni, majd 3-7 naponta 10-25 mg-os lépésekben titrálni. Általánosságban a betegeknek egyénileg kell beállítani azt a dózist, amely megfelelő fájdalomcsillapítást nyújt tolerálható gyógyszer-mellékhatások mellett, és minden esetben a legalacsonyabb hatékony dózist kell alkalmazni a tünetek kezeléséhez szükséges legrövidebb időtartamon keresztül.

A javasolt kezdőadag a fájdalom kezelésére időseknél és kardiovaszkuláris betegségben szenvedő betegeknek 10-25 mg este. Ebben a betegcsoportban a 75 mg feletti adagokat körültekintéssel kell alkalmazni. Ezenfelül, mivel a kezelés tüneti, megfelelő ideig kell folytatni. Számos beteg esetében sok éven keresztül szükség lehet a neuropátiás fájdalom kezelésére. Rendszeres újraértékelés javasolt annak megerősítésére, hogy a kezelés folytatása továbbra is megfelelő a beteg számára.

A Martindale-gyógyszeradatbázis (Martindale 2014) alapján a javasolt adag enurézis nokturna esetén 6-10 év közötti gyermekeknél 10-20 mg, 11-17 év közötti gyermekeknél pedig 25-50 mg. Rendkívül fontos az adag fokozatos emelése. Az adagolási rendek nem követhetők valamennyi, forgalomban lévő gyógyszerforma/hatáserősség esetében, egy adott dózishoz meg kell keresni a megfelelő gyógyszerformát/hatáserősséget. Ezenfelül a kezelési időtartam nem haladhatja meg a 3

hónapot, és a kezelés megkezdése előtt EKG vizsgálatot kell végezni a hosszú QT szindróma kizárása érdekében.

Az alkalmazási előírás egyéb pontjai

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai megvitatták az alkalmazási előírás 4.3 pontjában szereplő ellenjavallatokat alátámasztó adatokat, és a CHMP egyetértett az okfejtéssel, amely azok megtartására vonatkozott az alkalmazási előírásban, az alábbiak esetében:

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Nemrégiben lezajlott miokardiális infarktus. Bármilyen fokú szívblokk vagy a szívritmus rendellenességei és koszorúér-elégtelenség.
- Egyidejű MAOI (monoamin-oxidáz inhibitor) kezelés.
- Súlyos májbetegség.
- 6 évesnél fiatalabb gyermekek.

Az alkalmazási előírás 4.4 pontjába beillesztettek egy figyelmeztetést a QT prolongáció kockázatával kapcsolatban.

A legújabb elérhető szakirodalom alapján felülvizsgálták az alkalmazási előírás gyógyszer-kölcsönhatásokról szóló 4.5 pontját.

A termékenység, terhesség és szoptatással kapcsolatban frissítették az alkalmazási előírás 4.6 pontját a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott, valamennyi rendelkezésre álló adat – köztük a szakirodalom és a forgalomba hozatali engedély jogosultjának globális biztonsági adatbázisából származó, forgalomba hozatal utáni adatok – áttekintése és elemzése alapján. Az amitriptilin nem javasolt a terhesség alatt, kivéve, ha egyértelműen szükséges, és kizárólag az előnyök és kockázatok körültekintő mérlegelését követően.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai elvégezték az adatbázisaik elemzését és megvizsgálták a szakirodalomban hozzáférhető összes információt, beleértve a klasszikus tankönyveket, például a Martindale kiadványt (Martindale 2014), annak érdekében, hogy indokolják egy gyógyszer-mellékhatás beillesztését, amely esetében az ok-okozati kapcsolat legalábbis ésszerű lehetőség. Ezenfelül racionalizálták az alkalmazási előírásnak a túladagolás kezelésével foglalkozó 4.9. pontját.

Felülvizsgálták az 5.1 pontot, és belefoglalták a hatásmechanizmus rövid, tényszerű leírását, valamint frissítették az 5.2 pontot, és beillesztették a farmakokinetikai jellemzőket alátámasztó adatokat, különösen a parenterális gyógyszerforma jellemzőit mutatták be és tárgyalták.

Végül a preklinikai biztonságossági adatokról szóló 5.3 pontot a szakirodalomból származó, legújabb és leginkább releváns információknak megfelelően módosították, hogy tükrözze a kardiális toxicitással, genotoxikus potenciállal, embriotoxicitással és a termékenységre kifejtett hatással kapcsolatos, jelenlegi tudást.

Címkeszöveg

Az alkalmazási előírásban eszközölt módosításokat következetesen átültették a címkeszövegre, ahol szükséges volt, azonban a legtöbb pontot a tagállam általi kitöltésre hagyták meg.

Betegtájékoztató

A betegtájékoztató az alkalmazási előírás változásainak megfelelően frissítésre került.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A beterjesztés hatálya a terméktájékoztató harmonizációjára terjedt ki.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által javasolt terméktájékoztató a benyújtott dokumentáció és a bizottság tudományos megbeszélése alapján értékelésre került.
- A bizottság megvizsgálta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerint indított beterjesztést.
- A bizottság megvizsgálta a Saroten és kapcsolódó nevekre vonatkozó értesítésben azonosított eltéréseket, valamint a terméktájékoztató egyéb pontjait.
- A bizottság áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatok összességét, valamint a terméktájékoztató javasolt harmonizációját alátámasztó, releváns, elérhető szakirodalmat. A CHMP javasolta a Saroten és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyének módosítását, amelyhez a vonatkozó terméktájékoztató a III. mellékletben szerepel.

Következésképpen a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a Saroten és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megegyezés szerinti módosításai mellett.