

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

L'amitriptilina è un noto antidepressivo tricyclico con un consolidato meccanismo d'azione e d'uso (Brunton 2011). L'amitriptilina è un'ammina terziaria che agisce principalmente come inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina. Il suo principale metabolita, nortriptilina, è un inibitore della ricaptazione della norepinefrina più potente e selettivo, sebbene blocchi anche la captazione della serotonina. L'amitriptilina possiede potenti proprietà anticolinergiche, antistaminergiche e sedative, oltre a potenziare gli effetti delle catecolamine.

L'amitriptilina è stata approvata per la prima volta dagli Stati Uniti nel 1961. Nell'UE il prodotto di riferimento dell'amitriptilina è commercializzato come Saroten (e denominazioni associate tra cui Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex e Redomex Diffucaps). È autorizzato nei seguenti Stati membri: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO e SE. Anche altri prodotti contenenti amitriptilina sono autorizzati con marchi diversi nell'UE. L'amitriptilina è autorizzata a livello mondiale in più di 56 paesi.

Saroten è disponibile per uso orale in compresse rivestite con film nonché in capsule e compresse a rilascio modificato, con dosaggi quali 10, 25, 50 e 75 mg. È anche disponibile come soluzione iniettabile (2 ml, 50 mg).

Nell'ambito della valutazione di una precedente procedura PSUR relativa all'amitriptilina (PSUSA/0000168/201501), il membro capofila, la Grecia, ha individuato la necessità di armonizzare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) per il medicinale di riferimento Saroten in tutta l'UE. Gli attuali riassunti delle caratteristiche del prodotto approvati negli Stati membri dell'UE differiscono significativamente per quanto riguarda le indicazioni approvate, la posologia e le raccomandazioni d'uso.

Pertanto, a causa delle divergenze a livello di decisioni nazionali adottate dagli Stati membri in merito all'autorizzazione dei prodotti contenenti amitriptilina, il 17 dicembre 2015 la Grecia ha notificato all'Agenzia un deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE per Saroten e denominazioni associate, al fine di risolvere le divergenze tra i riassunti delle caratteristiche del suddetto prodotto autorizzati a livello nazionale e, in tal modo, armonizzarli in tutta l'UE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del CHMP

Indicazioni terapeutiche

L'amitriptilina è un prodotto di uso ben consolidato e di lunga data come antidepressivo. Tenendo conto delle attuali linee guida di trattamento e delle recenti revisioni sistematiche pubblicate in letteratura, il CHMP ha approvato un'indicazione per l'amitriptilina nel trattamento del disturbo depressivo maggiore negli adulti.

Sebbene l'uso di amitriptilina per un'ampia indicazione terapeutica nel dolore cronico non sia stato approvato dal CHMP, l'uso di amitriptilina nel trattamento del dolore neuropatico negli adulti è stato considerato supportato da recenti revisioni sistematiche e da meta-analisi di trattamenti farmacologici di tale condizione. D'altra parte, le evidenze fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sull'uso di amitriptilina in condizioni neuropatiche non specifiche, come ad esempio il dolore fantasma, la neuropatia tumorale e la neuropatia da HIV, non sono state considerate sufficienti per supportare un'indicazione specifica per queste categorie di dolore. Inoltre, il CHMP non ha approvato

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

un'indicazione separata nel dolore nocicettivo, a causa dell'insufficienza di prove fornite in relazione al mal di schiena e al dolore viscerale.

In più, il CHMP è giunto alla conclusione che la totalità dei dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio deponeva in favore di un trattamento di prima linea con amitriptilina nel trattamento profilattico della cefalea di tipo tensivo cronica (CTTH) e dell'emicrania negli adulti, sebbene non sia stata approvata un'indicazione specifica nella fibromialgia.

Infine, sulla base delle raccomandazioni attuali di cui alle linee guida di trattamento nazionali e internazionali e della letteratura disponibile, l'uso di amitriptilina per l'enuresi notturna nei bambini è stato limitato alla terapia di terza linea in bambini di età pari o superiore ai sei anni in cui sia stata esclusa una patologia organica, tra cui spina bifida e disturbi correlati, e non si sia ottenuta alcuna risposta con tutti gli altri trattamenti farmacologici e non farmacologici, tra cui antispastici e prodotti correlati alla vasopressina.

Posologia

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno proposto raccomandazioni armonizzate sul dosaggio, basate sulle dosi studiate nelle sperimentazioni cliniche e in linea con il testo di riferimento Martindale (Martindale 2014). L'effetto terapeutico è normalmente osservato dopo 2-4 settimane di somministrazione.

Dal riesame di tutti i dati disponibili la dose consigliata per il trattamento della depressione negli adulti è di 50 mg al giorno. Se del caso, la dose può essere aumentata di 25 mg a settimane alterne. La dose di mantenimento è la dose minima efficace e non sono raccomandate dosi superiori a 150 mg al giorno.

In pazienti anziani di età superiore ai 65 anni e in pazienti con malattie cardiovascolari è generalmente consigliato iniziare il trattamento alla fascia di dosaggio più bassa raccomandata per l'adulto, poiché queste popolazioni sono particolarmente sensibili alle reazioni avverse note e in particolare alla tossicità cardiaca. Per questa popolazione di pazienti si consiglia una dose iniziale di 10-25 mg alla sera e, seppure la dose possa essere aumentata a seconda della risposta individuale dei pazienti e della tollerabilità, dosi superiori a 100 mg devono essere assunte con cautela.

Sulla base dei dati clinici disponibili relativi alla somministrazione parenterale di amitriptilina a pazienti depressi nonché dei parametri farmacocinetici, il dosaggio raccomandato è di 50-150 mg/die, somministrato in quantità da 1 a 3 fiale al giorno. Non deve essere superata una dose massima giornaliera di 150 mg di amitriptilina somministrata mediante iniezione/infusione.

Per il trattamento del dolore (dolore neuropatico, trattamento profilattico della cefalea di tipo tensivo cronica e trattamento profilattico dell'emicrania) negli adulti, le dosi sono generalmente inferiori rispetto a quelle per la depressione, essendo il dosaggio raramente superiore a 100 mg. Il dosaggio deve iniziare con 10 mg al momento di coricarsi e deve essere successivamente titolato con incrementi di 10-25 mg ogni 3-7 giorni. In generale, i pazienti devono essere titolati singolarmente alla dose che fornisce un'adeguata analgesia con tollerabili reazioni avverse al farmaco e, in ogni caso, deve essere somministrata la dose minima efficace per il minor tempo necessario a trattare i sintomi.

La dose iniziale raccomandata per il trattamento del dolore negli anziani e nei pazienti con malattie cardiovascolari è di 10-25 mg alla sera. In questa popolazione di pazienti, dosi superiori ai 75 mg devono essere usate con cautela. Inoltre, poiché è sintomatico, il trattamento deve essere continuato per un periodo di tempo appropriato. In molti pazienti, la terapia per il dolore neuropatico può dover essere indicata per diversi anni. Si consiglia una rivalutazione periodica per verificare che la continuazione del trattamento sia sempre appropriata per il paziente.

Sulla base del testo di riferimento di Martindale (Martindale 2014) sui farmaci, la dose raccomandata per l'enuresi notturna è di 10-20 mg per i bambini di età compresa tra sei e 10 anni e 25-50 mg per i

bambini e adolescenti di età compresa tra 11 e 17 anni. È molto importante aumentare la dose gradualmente. Gli schemi posologici non possono essere ottenuti con ogni formulazione/concentrazione disponibile, pertanto deve essere ricercata un'adeguata formulazione/concentrazione per una dose specifica. Inoltre, la durata del trattamento non deve superare un periodo di tre mesi e deve essere effettuato un ECG prima di iniziare la terapia al fine di escludere la sindrome del QT lungo.

Altri paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto

I dati a sostegno delle controindicazioni di cui al paragrafo 4.3 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sono stati discussi dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e le motivazioni logiche fornite per mantenerli nel suddetto riassunto sono state approvate dal CHMP per le seguenti condizioni:

- ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti;
- recente infarto miocardico. Qualsiasi grado di blocco cardiaco o disturbi del ritmo cardiaco e insufficienza arteriosa coronarica;
- trattamento concomitante con IMAO (inibitori delle monoamino ossidasi);
- patologia epatica grave;
- nei bambini al di sotto dei sei anni di età.

È stata aggiunta un'avvertenza nel paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sul rischio di prolungamento dell'intervallo QT.

Il paragrafo 4.5 del riassunto delle caratteristiche del prodotto sulle interazioni farmacologiche è stato rivisto sulla base di un riesame della letteratura più recente a disposizione.

Per quanto riguarda la fertilità, la gravidanza e l'allattamento, il paragrafo 4.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato aggiornato sulla base del riesame e dell'analisi di tutti i dati disponibili forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, tra cui la letteratura e i dati di post-immissione in commercio provenienti dalla banca dati sulla sicurezza globale dei titolari stessi.

L'amitriptilina non è consigliata durante la gravidanza se non strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici.

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno effettuato un'analisi delle proprie banche dati e preso in considerazione tutte le informazioni disponibili in letteratura, tra cui test classici come Martindale (Martindale 2014), al fine di giustificare l'inclusione di reazioni avverse al farmaco, per le quali una relazione causale costituisca almeno una possibilità ragionevole. Inoltre, è stato razionalizzato il paragrafo 4.9 del riassunto delle caratteristiche del prodotto che trattava della gestione del sovradosaggio.

Il paragrafo 5.1 è stato rivisto in modo da includere una breve descrizione fattuale del meccanismo d'azione e il paragrafo 5.2 è stato aggiornato con dati a supporto delle proprietà farmacocinetiche, in particolare della formulazione parenterale, che sono state presentate e discusse.

Infine, il paragrafo 5.3 sui dati preclinici di sicurezza è stato modificato in base alle informazioni più recenti e pertinenti tratte dalla letteratura al fine di rispecchiare le attuali conoscenze in merito a tossicità cardiaca, potenziale genotossico, embriotossicità ed effetto sulla fertilità.

Etichettatura

Le relative sezioni dell'etichettatura sono state uniformate alle modifiche introdotte nel riassunto delle caratteristiche del prodotto; tuttavia, il completamento della maggior parte dei paragrafi è stato lasciato alle autorità nazionali.

Foglio illustrativo

Il foglio illustrativo è stato aggiornato in accordo con le modifiche apportate al riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- lo scopo del deferimento era l'armonizzazione delle informazioni sul prodotto,
- le informazioni sul prodotto proposte dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono state valutate sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica in seno al comitato,
- il comitato ha preso in esame il deferimento ai sensi dell'articolo 30 della direttiva 2001/83/CE,
- il comitato ha esaminato le differenze individuate nella notifica per Saroten e denominazioni associate, nonché gli altri paragrafi delle informazioni sul prodotto,
- il comitato ha esaminato la totalità dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché la letteratura pertinente disponibile a sostegno della proposta di armonizzazione delle informazioni sul prodotto, il CHMP ha raccomandato la modifica dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per le quali le informazioni sul prodotto sono riportate nell'allegato III di Saroten e denominazioni associate (vedere allegato I).

Di conseguenza, il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Saroten e denominazioni associate rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.