

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Amitriptilinas yra gerai žinomas triciklis antidepresantas, kurio veikimo mechanizmas ir vartojimas yra pripažinti (Brunton 2011). Amitriptilinas yra tretinis aminas, kuris veikia daugiausia kaip serotonino ir norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius. Jo pagrindinis metabolitas, nortriptilinas, yra stipresnis ir selektyvusis norepinefrino reabsorbcijos inhibitorius, nors jis vis tiek slopina serotonino absorbciją. Amitriptilinas turi stiprų anticholinerginį, antihistaminerginį ir sedatyvinį poveikį ir sustiprina katecholaminų poveikį.

Pirmą kartą amitriptilinas buvo patvirtintas 1961 m. JAV. Europos Sąjungoje originalus amitriptilino preparatas parduodamas pavadinimu Saroten (susiję pavadinimai – Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex ir Redomex Diffucaps). Šis vaistas įregistruotas šiose valstybėse narėse: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO ir SE. ES yra įregistruota ir kitų preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino, kuriems buvo suteikti kiti prekių ženklai. Amitriptilinas įregistruotas daugiau kaip 56 pasaulio šalyse.

Saroten vartojamas per burną 10, 25, 50 ir 75 mg plėvele dengtų tablečių ir modifikuoto atpalaidavimo kapsulių ir tablečių forma. Jis taip pat tiekiamas injekcinio tirpalo (2 ml, 50 mg) forma.

Atliekant vertinimą ankstesnės amitriptilino periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PSUR) vertinimo procedūros (PSUSA/0000168/201501) metu, vadovaujanti valstybė narė Graikija nustatė, kad būtina suderinti originalaus vaisto Saroten informacinius dokumentus visoje ES. Šiuo metu ES valstybėse narėse patvirtintose preparato charakteristikų santraukose nurodytos patvirtintos indikacijos, informacija apie dozavimą ir vartojimo rekomendacijos labai skiriasi.

Todėl 2015 m. gruodžio 17 d. Graikija, atsižvelgdama į valstybių narių nacionaliniu lygmeniu priimtus skirtingus sprendimus dėl preparatų, kurių sudėtyje yra amitriptilino, registracijos, Europos vaistų agentūrai pranešė apie kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį dėl Saroten ir susijusių pavadinimų, kad būtų pašalinti nacionaliniu lygmeniu patvirtintų pirmiau minėto preparato informacinių dokumentų skirtumai ir taip būtų suderinti skirtingi šio vaisto informaciniai dokumentai visoje ES.

CHMP atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Terapinės indikacijos

Amitriptilinas yra plačiai pripažįstamas preparatas, kuris seniai vartojamas kaip antidepresantas. Atsižvelgdamas į šiuo metu patvirtintas gydymo gaires ir literatūroje paskelbtas neseniai atliktas sisteminės peržiūros, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) pritarė amitriptilino vartojimui pagal suaugusiųjų didžiosios depresijos sutrikimo gydymo indikaciją.

Nors CHMP nepritarė amitriptilino vartojimui pagal plačią lėtinio skausmo indikaciją, nuspręsta, kad, remiantis neseniai atliktomis sisteminėmis peržiūromis ir šios ligos farmakologinių gydymo priemonių metaanalize, amitriptilino vartojimas gydant suaugusiesiems pasireiškiantį neuropatinį skausmą yra pagrįstas. Kita vertus laikytasi nuomonės, kad registruotojo pateiktų duomenų apie amitriptilino vartojimą esant nespecifiniams neuropatiniams sutrikimams, kaip antai fantominių skausmų, vėžio sukeltai neuropatijai ir ŽIV sukeltai neuropatijai, nepakanka konkrečiai šių skausmo kategorijų indikacijai pagrįsti. Be to, CHMP nepritarė atskirai nociceptinio skausmo

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

indikacijai, nes buvo pateikta nepakankamai duomenų, susijusių su nugaros skausmu ir visceraliniu skausmu.

CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad registruotojų pateiktų duomenų visuma pagrindžia amitriptilino kaip pirmos eilės vaisto vartojimą taikant profilaktinį suaugusiesiems pasireiškiančio įtampos tipo galvos skausmo ir migrenos gydymą, nors konkrečiai fibromialgijos indikacijai nebuvo pritarta.

Galiausiai, remiantis dabartinėmis nacionalinėse ir tarptautinėse gydymo gairėse ir esamoje literatūroje pateiktomis rekomendacijomis, amitriptilino vartojimas pagal vaikų *enuresis nocturna* indikaciją buvo apribotas, numatant galimybę jį skirti tik kaip trečios eilės vaistą ne jaunesniems kaip 6 metų vaikams, kai atmetama organinės patologijos, įskaitant *spina bifida* ir susijusius sutrikimus, galimybė ir gydymas visomis kitomis nemedikamentinėmis ir medikamentinėmis priemonėmis, įskaitant antispazminius vaistus ir su vazopresinu susijusius preparatus, yra visiškai neveiksmingas.

Dozavimas

Registruotojai pasiūlė suderintas rekomendacijas dėl vaistinių preparatų dozavimo, atsižvelgdami į dozes, kurios buvo tiriamos atliekant klinikinius tyrimus, taip pat į vaistų žinyną „Martindale“ (Martindale 2014). Gydomasis poveikis paprastai pasireiškia po 2–4 vaisto vartojimo savaitių.

Remiantis visų turimų duomenų peržiūra, rekomenduojama vaisto dozė gydant suaugusiųjų depresiją yra 50 mg per parą. Esant būtinybei, vaisto dozė kas savaitę galima padidinti po 25 mg. Palaikomoji dozė yra mažiausia veiksminga dozė, ir vartoti didesnes nei 150 mg paros dozes nerekomenduojama.

Vyresniems nei 65 metų senyviems pacientams ir širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams paprastai rekomenduojama gydymą pradėti nuo mažesnės suaugusiesiems rekomenduojamos dozės, kadangi šių pacientų organizmas ypač jautriai reaguoja į žinomas nepageidaujamas reakcijas, ypač toksinį poveikį širdžiai. Šiai pacientų grupei rekomenduojama pradinė 10–25 mg dozė, kurią reikia vartoti vakare, ir nors šią dozę galima didinti, atsižvelgiant į kiekvieno paciento atsaką į gydymą ir į tai, kaip jo organizmas toleruoja vaistą, didesnes nei 100 mg dozės reikėtų vartoti atsargiai.

Remiantis turimais klinikinių tyrimų duomenimis apie parenteriniu būdu vartojamo amitriptilino poveikį depresija sergantiems pacientams, taip pat farmakokinetiniais parametrais, rekomenduojama taip vartojamo preparato dozė yra 50–150 mg per parą, suleidžiant po 1–3 ampules per dieną. Negalima viršyti didžiausios 150 mg švirkščiamo arba į veną lašinamo amitriptilino paros dozės.

Malšinant suaugusiesiems pasireiškiantį skausmą (gydant neuropatinį skausmą, taikant profilaktinį lėtinio įtampos tipo galvos skausmo ir migrenos gydymą) skiriamos vaisto dozės paprastai yra mažesnės nei gydant depresiją ir jos retai viršija 100 mg. Pradinė dozė turėtų būti 10 mg ir ją reikėtų vartoti prieš einant miegoti, vėliau kas 3–7 dienas vaisto dozė galima didinti po 10–25 mg. Apskritai, vaisto dozė reikėtų didinti atsižvelgiant į kiekvieno paciento būklę iki tokios dozės, kad vaisto poveikio pakaktų skausmui numalšinti, o pasireiškiančios nepageidaujamos reakcijos į vaistą būtų toleruojamos, ir visais atvejais turėtų būti vartojama mažiausia veiksminga dozė ir vaistą reikėtų vartoti kuo trumpiau, t. y. tik tiek, kiek tai būtina simptomams numalšinti.

Rekomenduojama pradinė dozė malšinant senyviems pacientams ir širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems pacientams pasireiškiantį skausmą yra 10–25 mg, vaistą vartojant vakare. Šioje pacientų grupėje didesnės nei 75 mg dozės turėtų būti vartojamos atsargiai. Be to, kadangi tai yra simptominis gydymas, jį reikėtų tęsti tik tiek, kiek tai yra būtina simptomams numalšinti. Daugeliui

pacientui neuropatinio skausmo terapijos gali reikėti kelerius metus. Rekomenduojama reguliariai įvertinti paciento būklę, siekiant įsitikinti, ar paciento gydymą reikia tęsti.

Remiantis vaistų žinynu „Martindale“ (Martindale 2014), rekomenduojama vaisto dozė gydant naktinį šlapimo nelaikymą 6–10 metų vaikams yra 10–20 mg, o 11–17 metų vaikams – 25–50 mg. Labai svarbu, kad vaisto dozė būtų didinama laipsniškai. Ne kiekvienos farmacinės formos ar stiprumo preparatas suteikia galimybę vartoti tokią vaisto dozę, kurios reikia, todėl atitinkamą preparato farmacinę formą ar stiprumą reikėtų rinktis atsižvelgiant į konkrečią dozę. Be to, gydymo trukmė turėtų būti ne ilgesnė kaip 3 mėnesiai, ir, prieš pradedant gydymą, reikia atlikti elektrokardiogramą, siekiant atmesti QT intervalo pailgėjimo sindromo galimybę.

Kiti preparato charakteristikų santraukos skyriai

Registruotojai aptarė duomenis, kuriais pagrįstos preparato charakteristikų santraukos 4.3 skyriuje nurodytos kontraindikacijos, ir CHMP pritarė argumentams, dėl kurių preparato charakteristikų santraukoje nuspręsta palikti šias kontraindikacijas:

- padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai;
- neseniai patirtas miokardo infarktas. Bet kokio laipsnio širdies blokada arba širdies ritmo sutrikimai ir vainikinės arterijos nepakankamumas;
- tuo pat metu taikomas gydymas monoamino oksidazės inhibitoriais (MOI);
- sunki kepenų liga;
- jaunesni nei 6 metų vaikai.

Preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrius papildytas įspėjimu dėl QT intervalo pailgėjimo rizikos.

Preparato charakteristikų santraukos 4.5 skyrius, kuriame pateikta informacija apie vaistų sąveiką, buvo peržiūrėtas, remiantis naujausios literatūros peržiūra.

Kalbant apie vaisingumą, nėštumą ir žindymą, preparato charakteristikų santraukos 4.6 skyriaus informacija buvo atnaujinta, remiantis visų turimų duomenų, kuriuos pateikė registruotojai, įskaitant literatūrą ir po vaisto pateikimo rinkai surinktus duomenis iš registruotojų visuotinės saugumo duomenų bazės, peržiūra ir analize. Amitriptilino nerekomenduojama vartoti nėštumo laikotarpiu, nebent tai yra tikrai būtina, ir tai galima daryti tik atidžiai įvertinus naudos ir rizikos santykį.

Registruotojai atliko savo duomenų bazių analizę ir apsvarstė visą turimą informaciją, kuri paskelbta literatūroje, įskaitant klasikinius vadovėlius, kaip antai vaistų žinyną „Martindale“ (Martindale 2014), kad būtų galima pagrįsti sprendimą į informacinius dokumentus įtraukti tas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, kurių priežastinis ryšys su vaistu yra bent pagrįstai galimas. Be to, suderinta preparato charakteristikų santraukos 4.9 skyriaus, kuriame aptariama, kaip elgtis perdozavus vaisto, informacija.

5.1 skyrius buvo peržiūrėtas, į jį įtraukiant trumpą faktinį vaisto veikimo mechanizmo aprašymą, o 5.2 skyrius buvo atnaujintas, į jį įtraukiant duomenis, kuriais pagrįstos vaisto farmakokinetinės savybės, ypač išsamiai aprašant ir aptariant parenteriniu būdu vartojamo preparato farmakokinetinius duomenis.

Galiausiai, atsižvelgiant į naujausią ir aktualiausią literatūroje paskelbtą informaciją, pakoreguotas 5.3 skyrius, kuriame pateikiami ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys, siekiant į jį įtraukti esamas žinias, susijusias su toksiniu poveikiu širdžiai, genotoksiniu potencialu, embriotoksiškumu ir poveikiu vaisingumui.

Ženklinimas

Vaistinio preparato ženklėjimas prirėikus buvo atitinkamai pakoreguotas, atsiųvelgiant į preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus, tačiau daugumą skyrių buvo palikta užpildyti nacionaliniu lygmeniu.

Pakuotės lapelis

Pakuotės lapelis iš dalies pakeistas, atsiųvelgiant preparato charakteristikų santraukoje padarytus pakeitimus.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- kreipimosi procedūra buvo susijusi su preparato informacinių dokumentų suderinimu;
- registruotojų pasiūlyti preparato informaciniai dokumentai buvo įvertinti atsiųvelgiant į pateiktus dokumentus ir komitete įvykusią mokslinę diskusiją;
- komitetas apsvarstė kreipimąsi pagal Direktyvos 2001/83/EB 30 straipsnį;
- komitetas apsvarstė skirtumus, nurodytus pranešime dėl Saroten ir susijusių pavadinimų, taip pat kitus preparato informacinių dokumentų skyrius;
- Komitetas peržiūrėjo visus registruotojų pateiktus duomenis, taip pat visą tiesiogiai susijusią turimą literatūrą, kuria remiantis pasiūlyta suderinti preparato informacinius dokumentus, ir CHMP rekomendavo keisti Saroten ir susijusių pavadinimų (žr. I priedą), kurių preparato informaciniai dokumentai išdėstyti III priede, registracijos pažymėjimų sąlygas.

Taigi CHMP padarė išvadą, kad, preparato informaciniuose dokumentuose padarius pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta, Saroten ir susijusių pavadinimų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus.