

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Amitriptilīns ir labi zināms tricikliskais antidepresants ar noteiktu darbības un lietošanas mehānismu (Brunton 2011). Amitriptilīns ir terciārais amīns, kas galvenokārt darbojas kā serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitors. Tā galvenais metabolīts — nortriptilīns — ir spēcīgāks un selektīvāks norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitors, lai gan tas joprojām bloķē serotonīna uzņemšanu. Amitriptilīnam ir spēcīgas antiholīnērgiskas, antihistamīnērgiskas un nomierinošas īpašības, un tas stimulē kateholamīnu ietekmi.

Amitriptilīnu pirmo reizi apstiprināja 1961. gadā Amerikas Savienotajās Valstīs. Eiropas Savienībā amitriptilīna oriģinālās zāles izplata ar nosaukumu *Saroten* (un sinonīmiskajiem nosaukumiem, tostarp *Saroten Retard*, *Saroten Tabs*, *Sarotex*, *Sarotex Retard*, *Redomex* un *Redomex Diffucaps*). Zāles ir reģistrētas šādās Eiropas Savienības dalībvalstīs: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO un SE. Arī citas amitriptilīnu saturošās zāles ir reģistrētas Eiropas Savienībā ar dažādiem zīmola nosaukumiem. Amitriptilīns ir reģistrēts vairāk nekā 56 pasaules valstīs.

Saroten ir iekšķīgi lietojamas zāles apvalkotu tablešu veidā un ilgstošas darbības kapsulu un tablešu veidā ar tādām stipruma vērtībām kā 10, 25, 50 un 75 mg. Zāles ir pieejamas arī kā šķīdums injekcijām (2 ml, 50 mg).

Iepriekšējās amitriptilīna PSUR novērtēšanas procedūras (PSUSA/0000168/201501) laikā vadošā dalībvalsts Grieķija norādīja nepieciešamību saskaņot zāļu aprakstu oriģinālajām zālēm *Saroten* Eiropas Savienībā. Šobrīd Eiropas Savienības dalībvalstīs spēkā esošajos zāļu aprakstos ir norādītas ievērojami atšķirīgas apstiprinātas indikācijas, devas un lietošanas ieteikumi.

Tāpēc, ņemot vērā dažādos dalībvalstu pieņemtos lēmumus par amitriptilīnu saturošo zāļu reģistrāciju, 2015. gada 17. decembrī Grieķija paziņoja aģentūrai par pārskatīšanu attiecībā uz *Saroten* un sinonīmisko nosaukumu zālēm saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu, lai novērstu iepriekš minētajām zālēm novērotās atšķirības dažādās valstīs apstiprinātajos zāļu aprakstos un tādējādi saskaņotu zāļu aprakstus visā ES.

CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Terapeitiskās indikācijas

Amitriptilīns ir vispārīgi atzītas zāles, kas ilgstoši tiek izmantotas kā antidepresants. ņemot vērā pašreizējās norādes par ārstēšanu un nesenos sistemātiskos, literatūrā publicētos pārskatus, CHMP apstiprināja amitriptilīna indikāciju klīniskās depresijas ārstēšanai pieaugušajiem.

Lai gan CHMP nepiekrīta plašai indikācijai par amitriptilīna lietošanu hronisku sāpju ārstēšanā, amitriptilīna lietošana neiropātisko sāpju ārstēšanai pieaugušajiem tika apsvērta, ņemot vērā nesenos sistemātiskos pārskatus un šī stāvokļa farmakoloģisko terapiju metanalīzi. No otras puses, reģistrācijas apliecības īpašnieka uzrādītie pierādījumi par amitriptilīna lietošanu nespecifiskām neiropātiskām sāpēm, piemēram, fantoma sāpēm, neiropātiskām vēža sāpēm un neiropātiskām HIV sāpēm, netika uzskatīti par adekvātiem, lai pamatotu specifisku indikāciju šajās sāpju kategorijās. Turklāt CHMP neapstiprināja atsevišķu indikāciju nociceptīvām sāpēm, jo trūkst pierādījumu, kas pietiekami pamatotu lietojumu muguras sāpēm un viscerālām sāpēm.

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

Turklāt *CHMP* secināja, ka reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtais datu kopums pamatoja amitriptilīna pirmās rindas terapiju hronisku saspīlējuma tipa galvassāpju (*CTTH*) un migrēnas profilaktiskai ārstēšanai pieaugušajiem, lai gan netika noteikta fibromialģijas specifiska indikācija.

Visbeidzot, ņemot vērā pašreizējos ieteikumus nacionālos un starptautiskos ārstēšanas norādījumos un pieejamā literatūrā, amitriptilīna lietošana nakts enurēzes ārstēšanai bērniem tika ierobežota līdz trešās rindas terapijai bērniem no sešus gadu vecuma, ja ir izslēgta orgānu patoloģija, tostarp plaša mugurkaulā un ar to saistītie traucējumi un nav iegūta atbildes reakcija no visām citām terapijām bez zālēm un ar zālēm, tostarp antispazmatiskām zālēm un ar vazopresīnu saistītām zālēm.

Devas

Reģistrācijas apliecību īpašnieki ierosināja saskaņotas devas rekomendācijas, pamatojoties uz devām, kas izpētītas klīniskajos pētījumos saskaņā ar atsauces grāmatu *Martindale* (Martindale 2014). Terapeitisko iedarbību parasti novēro pēc 2–4 nedēļu ilgas zāļu lietošanas.

Pārskatot visus pieejamos datus, ieteicamā deva depresijas ārstēšanai pieaugušajiem ir 50 mg dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt par 25 mg katrā otrajā nedēļā. Uzturdeva ir zemākā efektīvā deva, un nav ieteicams dienā lietot devu, kas pārsniedz 150 mg.

Vecākiem pacientiem (virs 65 gadiem) un pacientiem ar kardiovaskulāriem traucējumiem kopumā ir ieteicams uzsākt terapiju zemāku devu diapazonā, nekā ir ieteicams pieaugušajiem, jo šīs pacientu grupas ir īpaši jutīgas pret zināmajām nevēlamajām blakusparādībām, it īpaši kardi toksicitāti. Šiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 10–25 mg vakarā, un, lai gan devu var palielināt atkarībā no pacienta atbildes reakcijas un panesamības, devas virs 100 mg ir jālieto piesardzīgi.

Ņemot vērā pieejamos klīniskos datus par amitriptilīna parenterālu ievadīšanu pacientiem ar depresiju, kā arī farmakokinētiskos parametrus, ieteicamā deva ir 50–150 mg dienā, ik dienu lietojot 1–3 ampulas. Ievadot injekcijas/infūzijas veidā, nedrīkst pārsniegt amitriptilīna maksimālo dienas devu 150 mg.

Sāpju ārstēšanai (neiropātisko sāpju, hronisko saspīlējuma tipa galvassāpju profilaktiskai ārstēšanai un migrēnas profilaktiskai ārstēšanai) pieaugušajiem devas parasti ir mazākas nekā depresijas ārstēšanai, un devas reti pārsniedz 100 mg. Sākumdevai jābūt 10 mg pirms gulētiešanas; pēc tam deva jātitrē ar 10–25 mg pieaugumu ik pēc 3–7 dienām. Parasti pacientiem deva ir jāpielāgo individuāli līdz tādai, kas nodrošina atbilstošu analģiju ar panesamām nevēlamām blakusparādībām, un visos gadījumos ir jālieto zemākā efektīvā deva īsāko laika periodu, kāds nepieciešams simptomu mazināšanai.

Sāpju ārstēšanas ieteicamā sākumdeva vecākiem pacientiem un pacientiem ar kardiovaskulāriem traucējumiem ir no 10 mg līdz 25 mg vakarā. Šiem pacientiem devas virs 75 mg ir jālieto piesardzīgi. Turklāt, tā kā ārstēšana ir simptomātiska, tā ir jāturpina atbilstoši ilgu laika periodu. Daudziem pacientiem neiropātisko sāpju terapija var būt jāturpina vairākus gadus. Ir ieteicams regulāri veikt atkārtotu veselības stāvokļa novērtējumu, lai apstiprinātu, ka terapijas turpināšana ir pacientam piemērota.

Ņemot vērā atsauces par zālēm dokumentā *Martindale* (Martindale 2014), nakts enurēzes ieteicamās devas diapazons ir no 10 mg līdz 20 mg bērniem vecumā no 6 līdz 10 gadiem un no 25 mg līdz 50 mg bērniem vecumā no 11 līdz 17 gadiem. Pats svarīgākais ir palielināt devu pakāpeniski. Devu shēmas nevar sasniegt ar visām pieejamām formulām/stiprumiem, un konkrētai devai ir jāpiemeklē piemērota formula/stiprums. Turklāt terapijas ilgums nedrīkst pārsniegt trīs mēnešu periodu un pirms terapijas uzsākšanas ir jāveic EKG, lai izslēgtu QT intervāla pagarinājuma sindromu.

Citi zāļu apraksta apakšpunkti

Reģistrācijas apliecību īpašnieki apsprieda datus, kas zāļu apraksta 4.3. apakšpunktā pamato kontrindikācijas, un *CHMP* piekrita sniegtajam loģiskajam pamatojumam šādu kontrindikāciju saglabāšanai zāļu aprakstā:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no palīgvielām;
- nesens miokarda infarkts. Jebkādas pakāpes sirds blokāde vai sirds ritma traucējumi un koronāro artēriju nepietiekamība;
- vienlaicīga terapija ar *MAOI* (monoamīna oksidāzes inhibitori);
- smaga aknu slimība;
- bērniem vecumā līdz sešiem gadiem.

Zāļu apraksta 4.4. apakšpunktam tikai pievienots brīdinājums par QT intervāla pagarinājuma risku.

Zāļu apraksta 4.5. apakšpunkts par zāļu mijiedarbību tika pārskatīts, ņemot vērā pieejamo jaunāko literatūras pārskatu.

Zāļu apraksta 4.6. apakšpunkts par fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti tika atjaunināts, ņemot vērā visu reģistrācijas apliecību īpašnieku sniegto pieejamo datu pārskatu un analīzi, kā arī pēcreģistrācijas datus no reģistrācijas apliecību īpašnieku globālās drošuma datubāzes. Amitriptilīna lietošana nav ieteicama grūtniecības laikā, ja vien nav absolūti nepieciešama, un tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu apsvēršanas.

Reģistrācijas apliecību īpašnieki ir veikuši savu datubāzu analīzi un apsvēruši visu informāciju, kas pieejama literatūrā, tostarp klasiskajās mācību grāmatās, piemēram, *Martindale* (Martindale 2014), lai pamatotu zāļu nevēlamo blakusparādību iekļaušanu, kurām cēloņsakarība ir vismaz pamatota iespējamība. Turklāt ir racionalizēts zāļu apraksta 4.9. apakšpunkts par pārdozēšanas terapiju.

Tika pārskatīts 5.1. apakšpunkts, lai ietvertu darbības mehānisma īsu, uz faktiem balstītu aprakstu, un tika atjaunināts 5.2. apakšpunkts, lai ietvertu datus, kas pamato farmakokinētiskās īpašības, it īpaši ir norādīta un aprakstīta parenterālā formula.

Visbeidzot, 5.3. apakšpunkts par prekliniskajiem datiem par drošumu ir mainīts atbilstīgi jaunākajai un saistošajai informācijai no literatūras, lai atspoguļotu pašreizējās zināšanas attiecībā uz kardiotoksicitāti, genotoksisko potenciālu, embriotoksicitāti un ietekmi uz fertilitāti.

Marķējums

Zāļu aprakstos ieviestās izmaiņas konsekventi ievieša marķējumā, kur tas bija nepieciešams, tomēr vairums sadaļu tiks aizpildītas nacionāli.

Lietošanas instrukcija

Lietošanas instrukcija tika mainīta atbilstoši zāļu apraksta izmaiņām.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- pārskatīšanas tvērums bija zāļu apraksta (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija) saskaņošana;
- zāļu aprakstu (zāļu apraksts, marķējums un lietošanas instrukcija), ko piedāvāja reģistrācijas apliecības īpašnieki, izvērtēja, pamatojoties uz iesniegto dokumentāciju un zinātniskām apspriedēm komitejā,
- saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 30. pantu komiteja izskatīja pārvērtēšanu;

- Komiteja izskatīja atšķirības, kuras konstatētas paziņojumā par *Saroten* un sinonīmisko nosaukumu zālēm, kā arī pārējos zāļu informācijas punktus;
- Komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegto datu kopumu, kā arī atbilstīgo pieejamo literatūru, kas pamato zāļu aprakstam ieteikto saskaņošanu, *CHMP* ieteica veikt izmaiņas zāļu *Saroten* un to sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas apliecības nosacījumos, kam zāļu apraksts ir iekļauts III pielikumā (skatiet I pielikumu).

CHMP secināja, ka *Saroten* un sinonīmisko nosaukumu zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu aprakstā tiek veiktas iepriekš minētās izmaiņas.