## Anness II

## Konklużjonijiet xjentifiċi

**Konklużjonijiet xjentifiċi**

Amitriptyline huwa antidipressant triċikliku magħruf sew b'mekkaniżmu ta' azzjoni u użu stabbilit (Brunton 2011). Amitriptyline huwa ammina terzjarja li taġixxi primarjament bħala inibitur tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin-norepinehprine. Il-metabolit ewlieni tiegħu, nortriptyline, huwa inibitur aktar qawwi u selettiv tal-assorbiment mill-ġdid ta' norepinephrine, għalkemm xorta jimblokka l-assorbiment ta' serotonin. Amitriptyline għandu karatteristiċi antikolinerġiċi, antiistaminerġiċi u sedattivi qawwijin u dan isaħħaħ l-effetti tal-katekolamini.

Amitriptyline l-ewwel ġie approvat mill-Istati Uniti fl-1961. Fl-UE, il-prodott oriġinatur għal amitriptyline jitqiegħed fis-suq bħala Saroten (u ismijiet assoċjati inkluż Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex u Redomex Diffucaps). Dan huwa awtorizzat fl-Istati Membri li ġejjin: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO u SE. Prodotti oħrajn li fihom amitriptyline wkoll huma awtorizzati taħt ismijiet ta' ditti differenti fl-UE. Amitriptyline huwa awtorizzat fid-dinja kollha f'aktar minn 56 pajjiż.

Saroten jiġi għal użu orali f'pilloli miksijin b'rita u f'kapsuli ta' rilaxx modifikat u pilloli, b'qawwiet inkluż 10, 25, 50 u 75 mg. Dan jiġi wkoll bħala soluzzjoni għall-injezzjoni (2ml, 50 mg).

Bħala parti mill-valutazzjoni ta' proċedura preċedenti tal-PSUR għal amitriptyline (PSUSA/0000168/201501), il-Membru Prinċipali, il-Greċja, identifika l-bżonn li tiġi armonizzata l-informazzjoni dwar il-prodott għall-oriġinatur Saroten fl-UE kollha. L-SmPCs attwali approvati fl-Istati Membri tal-UE għandhom differenzi sinifikanti fl-indikazzjonijiet, fil-pożoloġija u fir-rakkomandazzjonijiet approvati għall-użu.

Għalhekk, minħabba d-deċiżjonijiet nazzjonali diverġenti meħudin mill-Istati Membri fir-rigward tal-awtorizzazzjoni ta' prodotti li fihom amitriptyline, fis-17 ta' Diċembru 2015, il-Greċja nnotifikat lill-Aġenzija dwar riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Saroten u ismijiet assoċjati sabiex jiġu riżolti diverġenzi fost l-SmPCs awtorizzati b'mod nazzjonali għall-prodott imsemmi hawn fuq u għaldaqstant biex l-SmPCs diverġenti tiegħu jiġu armonizzati fl-UE kollha.

**Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP**

*Indikazzjonijiet Terapewtiċi*

Amitriptyline huwa prodott stabbilit sew b'użu fit-tul bħala antidipressant. Wara li qies il-linji gwida ta' kura attwali u r-rieżamijiet sistematiċi riċenti ppubblikati fil-letteratura, is-CHMP approva indikazzjoni għal amitriptyline fil-kura ta' disturb dipressiv maġġuri fl-adulti.

Għalkemm is-CHMP ma qabilx dwar l-użu ta' amitriptyline f'indikazzjoni wiesgħa fl-uġigħ kroniku, l-użu ta' amitriptyline fil-kura ta' uġigħ newropatiku fl-adulti ġie kkunsidrat bħala appoġġat minn rieżamijiet sistematiċi riċenti u metaanaliżi ta' kuri farmakoloġiċi ta' din il-kundizzjoni. Min-naħa l-oħra, l-evidenza li pprovda l-MAH dwar l-użu ta' amitriptyline f'kundizzjonijiet newropatiċi mhux speċifiċi bħal uġigħ fantażma, newropatija tal-kanċer u newropatija tal-HIV, ma ġietx ikkunsidrata bħala adegwata biex tappoġġa indikazzjoni speċifika f'dawn il-kategoriji ta' uġigħ. Barra minn hekk, is-CHMP ma aċċettax indikazzjoni separata fl-uġigħ noċiċettiv minħabba li ma ġietx ipprovduta biżżejjed evidenza fir-rigward ta' uġigħ fid-dahar u uġigħ vixxerali.

Barra minn hekk, is-CHMP ikkonkluda li t-totalità tad-data pprovduta mill-MAHs appoġġat kura tal-ewwel linja għal amitriptyline fil-kura profilattika ta' uġigħ ta' ras ta' tip ta' tensjoni kronika (CTTH,

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

chronic tension type headache) u l-emigranja fl-adulti, għalhekk ma nltaħaqx qbil dwar indikazzjoni speċifika fil-fibromajalġja.

Finalment, abbażi ta' rakkomandazzjonijiet attwali minn linji gwida ta' kura nazzjonali u internazzjonali u minn letteratura disponibbli, l-użu ta' amitriptyline għal enuresis nocturna fit-tfal ġie ristrett għal terapija tat-tielet linja fi tfal li jkollhom minn 6 snin 'il fuq meta l-patoloġija organika, inkluż spina bifida u disturbi relatati, tkun ġiet eskluża u ma jkun inkiseb ebda rispons għall-kuri l-oħra kollha bil-mediċina u mhux bil-mediċina, inkluż prodotti relatati ma' antispażmodiċi u vasopressin.

*Pożoloġija*

L-MAHs ipproponew rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ armonizzati abbażi tad-dożi studjati fi provi kliniċi u skont il-ktieb ta' referenza Martindale (Martindale 2014). L-effett terapewtiku normalment jidher wara 2-4 ġimgħat ta' dożaġġ.

Abbażi tar-rieżami tad-data disponibbli kollha, id-dożi rakkomandati għall-kura tad-dipressjoni fl-adulti hija ta' 50 mg kuljum. Jekk ikun hemm bżonn, id-doża tista' tiżdied għal 25 mg ġimgħa iva ġimgħa le. Id-doża ta' manteniment hija d-doża l-aktar effettiva baxxa u mhumiex rakkomandati dożi 'l fuq minn 150 mg kuljum.

Għall-pazjenti anzjani ta' aktar minn 65 sena u pazjenti b'mard kardjovaskulari, ġeneralment huwa rakkomandat li tinbeda kura fil-medda ta' doża aktar baxxa kif huwa rakkomandat għall-adulti, peress li dawn il-popolazzjonijiet huma partikolarment suxxettibbli għar-reazzjonijiet avversi magħrufa u b'mod partikolari għal tossiċità kardijaka. Għal din il-popolazzjoni ta' pazjenti, hija rakkomandata doża tal-bidu ta' 10-25 mg filgħaxija u għalkemm id-doża tista' tiżdied skont ir-rispons u t-tollerabbiltà individwali tal-pazjent, dożi ta' 'l fuq minn 100 mg għandhom jintużaw b'kawtela.

Abbażi tad-data klinika disponibbli dwar l-għoti parenterali ta' amitriptyline lil pazjenti dipressati kif ukoll dwar parametri farmakokinetiċi, id-dożaġġ rakkomandat huwa ta' 50 – 150 mg/jum, li jingħata f'1 sa 3 ampulli kuljum. M'għandux jinqabeż dożaġġ massimu ta' kuljum ta' 150 mg amitriptyline li jingħata b'injezzjoni/infużjoni.

Għall-kura ta' uġigħ (uġigħ newropatiku, kura profilattika ta' uġigħ ta' ras ta' tip ta' tensjoni kronika u kura profilattika tal-migranja) fl-adulti, b'mod ġenerali, id-dożi jkunu aktar baxxi milli għad-dipressjoni, b'dożi li rarament jaqbżu 100 mg. Id-dożaġġ għandu jibda b'10 mg fil-ħin tal-irqad imbagħad jiġi titrat f'inkrementi ta' 10-25 mg kull 3-7 ijiem. Ġeneralment, il-pazjenti għandhom jiġu titrati individwalment għad-doża li tipprovdi analġeżija adegwata b'reazzjonijiet avversi għal mediċina tollerabbli u fil-każijiet kollha għandha tintuża d-doża effettiva l-aktar baxxa għall-iqsar durata meħtieġa biex tikkura s-sintomi.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għall-kura ta' uġigħ fl-anzjani u f'pazjenti b'mard kardjovaskulari hija ta' 10 mg sa 25 mg filgħaxija. F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, dożi ta' 'l fuq minn 75 mg għandhom jintużaw b'kawtela. Barra minn hekk, peress li l-kura hija sintomatika, din għandha titkompla għal tul ta' żmien xieraq. F'bosta pazjenti, jista' jkun hemm bżonn ta' terapija għal uġigħ newropatiku għal diversi snin. Hija rakkomandata valutazzjoni regolari biex tikkonferma li l-kontinwazzjoni tal-kura tibqa' xierqa għall-pazjent.

Abbażi tar-referenza tal-mediċina Martindale, (Martindale 2014) id-doża rakkomandata għal nocturnal enuresis hija ta' 10 mg sa 20 mg għat-tfal li għandhom bejn 6 u 10 snin u ta' 25 mg sa 50 mg għal tfal li għandhom bejn 11 u 17-il sena. Huwa importanti li d-doża tiżdied gradwalment. L-iskemi tal-pożoloġija ma jistgħux jinkisbu b'kull formulazzjoni/qawwa disponibbli u wieħed għandu jirrikorri għal formulazzjoni/qawwa xierqa għal doża speċifika. Barra minn hekk, it-tul tal-kura m'għandux jaqbeż perjodu ta' 3 xhur u għandu jsir ECG qabel tinbeda l-kura sabiex jiġi eskluż sindrome ta' QT twil.

*Sezzjonijiet oħrajn tal-SmPC*

L-MAHs iddiskutew id-data li tappoġġa l-kontraindikazzjonijiet inklużi fis-sezzjoni 4.3 tal-SmPC u s-CHMP qabel dwar ir-raġunament biex dawn jinżammu fl-SmPC għal dawn li ġejjin:

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva.

- Infart mijokardjali riċenti. Kwalunkwe grad ta' mblokkar tal-qalb jew disturbi tar-ritmu kardijaku u insuffiċjenza tal-arterja koronarja.

- Kura fl-istess ħin b'MAOIs (inibituri ta' monoamine oxidase)

- Mard gravi fil-fwied.
- Fi tfal taħt is-6 snin.

Fis-sezzjoni 4.4 tal-SmPC żdiedet twissija dwar ir-riskju ta' titwil tal-QT.

Is-sezzjoni 4.5 tal-SmPC dwar interazzjonijiet mediċinali ġiet riveduta abbażi ta' rieżami tal-aħħar letteratura disponibbli.

Fir-rigward tal-fertilità, it-tqala u t-treddigħ, is-sezzjoni 4.6 tal-SmPC ġiet aġġornata abbażi tar-rieżami u l-analiżi tad-data kollha disponibbli pprovduta mill-MAHs inkluż, letteratura u data ta' wara t-tqegħid fis-suq mill-bażi ta' data tas-Sigurtà Globali tal-MAH. Amitriptyline mhuwiex rakkomandat matul it-tqala sakemm ma jkunx meħtieġ b'mod ċar u biss wara li tkun saret kunsiderazzjoni bir-reqqa tar-riskju/tal-benefiċċju.

L-MAHs wettqu analiżi tal-bażijiet ta' data tagħhom u kkunsidraw l-informazzjoni kollha disponibbli fil-letteratura inkluż f'kotba klassiċi bħal Martindale (Martindale 2014), sabiex tiġi ġġustifikata l-inklużjoni ta' reazzjonijiet avversi għal mediċina, li għalihom hemm possibbiltà raġonevoli ta' relazzjoni każwali. Barra minn hekk, is-sezzjoni 4.9 tal-SmPC li tiffoka fuq l-immaniġġar ta' doża eċċessiva ġiet issimplifikata.

Is-sezzjoni 5.1 ġiet riveduta biex tinkludi deskrizzjoni fattwali qasira tal-mekkaniżmu ta' azzjoni u s-Sezzjoni 5.2 ġiet aġġornata biex tinkludi data li tappoġġa l-karatteristiċi farmakokinetiċi, speċjalment tal-formulazzjoni parenterali li ġew ippreżentati u diskussi.

Finalment, is-sezzjoni 5.3 dwar tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà ġiet modifikata skont l-informazzjoni l-aktar riċenti u rilevanti mil-letteratura biex tirrifletti għarfien attwali fir-rigward ta' tossiċità kardijaka, potenzjal ġenotossiku u tossiċità tal-embriju u effett fuq il-fertilità

*Tikkettar*

Bidliet introdotti fl-SmPC kienu riflessi b'mod konsistenti fit-tikkettar fejn rilevanti, madankollu ħafna mis-sezzjonijiet tħallew sabiex jimtlew fuq livell nazzjonali.

*Fuljett ta' Tagħrif*

Il-fuljett ta' tagħrif ġie emendat b'konformità mal-bidliet proposti għall-SmPC.

**Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi

- il-kamp tal-applikazzjoni tar-riferiment kien l-armonizzazzjoni tal-informazzjoni dwar il-prodott,

- l-informazzjoni dwar il-prodott proposta mid-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq ġiet evalwata fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ppreżentata u d-diskussjoni xjentifika fi ħdan il-Kumitat;

- Il-Kumitat ikkunsidra r-riferiment skont l-Artikolu 30 tad-Direttiva 2001/83/KE

- Il-kumitat ikkunsidra d-diverġenzi identifikati fin-notifika għal Saroten u ismijiet assoċjati, kif ukoll is-sezzjonijiet li kien baqa' tal-informazzjoni dwar il-prodott.
- Il-kumitat irrieżamina t-totalità tad-data ppreżentata mill-MAHs kif ukoll letteratura disponibbli rilevanti li tappoġġa l-armonizzazzjoni proposta tal-informazzjoni dwar il-prodott, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq li l-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom hija stabbilita fl-Anness III għal Saroten u ismijiet assoċjati (ara l-Anness I).

Bħala konsegwenza, is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Saroten u ismijiet assoċjati huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.