

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Amitryptylina jest dobrze znanym trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym o ustalonym mechanizmie działania i zastosowaniu (Brunton 2011). Amitryptylina jest aminą trzeciorzędową, która działa głównie jako inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny. Jej główny metabolit – nortryptylina, jest silniejszym i bardziej selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny, chociaż nadal blokuje wychwyt serotoniny. Amitryptylina ma silne własności antycholinergiczne, antyhistaminergiczne i sedatywne i wzmacnia działanie katecholamin.

Amitryptylina została po raz pierwszy dopuszczona do obrotu w USA w 1961 r. W UE lek oryginalny dla amitryptyliny znajduje się w obrocie pod nazwą Saroten (i nazwami produktów związanych, takimi jak Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex i Redomex Diffucaps). Jest dopuszczony do obrotu w następujących państwach członkowskich UE: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO i SE. W UE do obrotu dopuszczone są także inne produkty zawierające amitryptylinę pod różnymi nazwami handlowymi. Amitryptylina jest dopuszczona do obrotu w ponad 56 krajach na całym świecie.

Saroten jest dostępny do stosowania doustnego w postaci tabletek powlekanych oraz kapsułek i tabletek o modyfikowanym uwalnianiu, w dawce 10, 25, 50 i 75 mg. Jest również dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań (2 ml, 50 mg).

W ramach oceny poprzedniej procedury PSUR dla amitryptyliny (PSUSA/0000168/201501) wiodące państwo członkowskie, Grecja, wskazało potrzebę ujednolicenia informacji o produkcie dla leku oryginalnego Saroten w całej UE. Aktualne ChPL zatwierdzone w państwach członkowskich UE różnią się znacząco pod względem zatwierdzonych wskazań, dawkowania i zaleceń dotyczących stosowania.

Z powodu rozbieżności decyzji podejmowanych na szczeblu krajowym przez państwa członkowskie w odniesieniu do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających amitryptylinę w dniu 17 grudnia 2015 r. Grecja powiadomiła Agencję o oficjalnej procedurze arbitrażowej dotyczącej leku Saroten (i nazw związanych), zgodnie z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE, w celu usunięcia rozbieżności wśród zatwierdzonych na szczeblach krajowych ChPL dla powyższego produktu, a co za tym idzie ujednolicenia zróżnicowanych ChPL w całej UE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

Wskazania do stosowania

Amitryptylina jest produktem o ugruntowanym długoletnim zastosowaniu jako lek przeciwdepresyjny. Biorąc pod uwagę aktualne wytyczne dotyczące leczenia i najnowsze przeglądy systematyczne opublikowane w literaturze, CHMP zaaprobował wskazanie do stosowania amitryptyliny w leczeniu ciężkiego zaburzenia depresyjnego u osób dorosłych.

Chociaż zastosowanie amitryptyliny w szerokim wskazaniu w przewlekłym bólu nie zostało zatwierdzone przez CHMP, to uznano, że zastosowanie amitryptyliny w leczeniu bólu neuropatycznego u osób dorosłych jest poparte najnowszymi przeglądami systematycznymi i metaanalizą terapii farmakologicznych dla tego schorzenia. Z drugiej strony dowodów przekazanych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących zastosowania amitryptyliny w niespecyficznych stanach neuropatycznych takich jak ból fantomowy, neuropatia nowotworowa i neuropatia związana z HIV, nie uznano za odpowiednie do poparcia szczegółowego wskazania w

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

tych kategoriach bólu. Ponadto CHMP nie zaaprobował oddzielnego wskazania w bólu urazowym z uwagi na niewystarczające dowody przekazane w związku z bólem pleców i bólem trzewnym.

Poza tym CHMP stwierdził, że całość danych przekazanych przez podmioty odpowiedzialne potwierdza zastosowanie amitryptyliny jako leczenia pierwszej linii w profilaktyce przewlekłego napięciowego bólu głowy (CTTH) i migreny u osób dorosłych, chociaż nie zatwierdzono szczegółowego wskazania w leczeniu fibromialgii.

Dodatkowo, na podstawie aktualnych zaleceń krajowych i międzynarodowych wytycznych dotyczących leczenia i dostępnej literatury, zastosowanie amitryptyliny w leczeniu moczenia nocnego u dzieci ograniczono do terapii trzeciej linii u dzieci w wieku od 6 lat wzwyż, po wykluczeniu patologii organicznej, w tym rozszczepu kręgosłupa i schorzeń pokrewnych i przy braku reakcji na wszystkie inne terapie nielekowe i lekowe, w tym leki przeciwskurczowe i produkty pokrewne do wazopresyny.

Dawkowanie

Podmiot odpowiedzialny zaproponował ujednolicenie zaleceń dotyczących dawkowania, opierając się na wysokościach dawek ocenianych w badaniach klinicznych i zgodnie z referencyjnym spisem leków Martindale (Martindale 2014). Efekt terapeutyczny obserwuje się zwykle po 2–4 tygodniach stosowania.

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych zalecana dawka w leczeniu depresji u osób dorosłych wynosi 50 mg na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększać o 25 mg co drugi tydzień. Dawka podtrzymująca jest najniższą skuteczną dawką. Nie zaleca się stosowania dawek powyżej 150 mg na dobę.

U pacjentów w podeszłym wieku powyżej 65 lat i osób z chorobami układu krążenia na ogół zalecane jest, aby rozpocząć leczenie od niższego zakresu dawek zalecanego dla osoby dorosłej, ponieważ te populacje są szczególnie podatne na znane działania niepożądane, a zwłaszcza na toksyczne działania na serce. Dla tej populacji pacjentów zalecana dawka początkowa wynosi 10–25 mg i pomimo możliwości zwiększania dawki zależnie od indywidualnej reakcji i tolerancji pacjenta, dawki powyżej 100 mg należy stosować ostrożnie.

Na podstawie dostępnych danych klinicznych dotyczących pozajelitowego podawania amitryptyliny osobom z depresją, jak również parametrów farmakokinetycznych, zalecana dawka wynosi 50–150 mg/dobę, podawana w 1 do 3 ampułkach dziennie. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 150 mg amitryptyliny w postaci wstrzyknięć/wlewów.

W leczeniu bólu (ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłego napięciowego bólu głowy i profilaktyka migreny) u osób dorosłych dawki są zwykle niższe niż w przypadku depresji i rzadko przekraczają 100 mg. Dawkowanie należy rozpocząć od dawki 10 mg przed udaniem się na spoczynek, a następnie stopniowo zwiększać ją o 10–25 mg co 3–7 dni. Co do zasady dawkę u pacjentów należy stopniowo indywidualnie zwiększać do dawki zapewniającej odpowiednie działanie przeciwbólowe przy tolerowanych działaniach niepożądanych i we wszystkich przypadkach należy stosować najniższą skuteczną dawkę przez najkrótszy czas wymagany do leczenia objawów.

Zalecana dawka początkowa w leczeniu bólu u osób w podeszłym wieku i pacjentów z chorobami układu krążenia wynosi 10 mg do 25 mg wieczorem. W tej populacji pacjentów dawki powyżej 75 mg należy stosować ostrożnie. Dodatkowo z uwagi na to, że leczenie jest objawowe, należy je kontynuować przez odpowiedni czas. U wielu pacjentów leczenie bólu neuropatycznego może być wymagane przez kilka lat. Zalecane jest regularne dokonywanie oceny w celu potwierdzenia, czy kontynuacja leczenia dla danego pacjenta jest nadal właściwa.

Na podstawie spisu leków Martindale (Martindale 2014) zalecana dawka w leczeniu moczenia nocnego wynosi 10 mg do 20 mg dla dzieci w wieku od 6 do 10 lat i 25 mg do 50 mg dla dzieci w

wieku od 11 do 17 lat. Najważniejsze jest stopniowe zwiększanie dawki. Schematów dawkowania nie można uzyskać dla każdej dostępnej postaci/mocy i należy dobrać odpowiednią postać/moc dla określonej dawki. Poza tym czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy i przed rozpoczęciem terapii należy wykonać EKG w celu wykluczenia zespołu wydłużenia odstępu QT.

Pozostałe punkty ChPL

Dane potwierdzające przeciwwskazania zawarte w punkcie 4.3 ChPL zostały przedyskutowane przez podmioty odpowiedzialne, a przekazane uzasadnienie dotyczące pozostawienia ich w ChPL zostało zatwierdzone przez CHMP dla następujących przypadków:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Świeży zawał serca. Blok serca dowolnego stopnia lub zaburzenia rytmu serca i niewydolność wieńcowa.
- Jednoczesne leczenie MAOI (inhibitorami oksydazy monoaminowej).
- Ciężka niewydolność wątroby.
- U dzieci w wieku poniżej 6 lat.

W punkcie 4.4 ChPL dodano ostrzeżenie dotyczące wydłużenia odstępu QT.

Punkt 4.5 ChPL dotyczący interakcji z innymi lekami zmodyfikowano na podstawie przeglądu najnowszej dostępnej literatury.

Odnosnie do płodności, ciąży i laktacji, punkt 4.6 ChPL zaktualizowano na podstawie przeglądu i analizy wszystkich dostępnych danych przekazanych przez podmioty odpowiedzialne, w tym literatury, oraz danych porejestacyjnych z globalnej bazy danych dotyczących bezpieczeństwa prowadzonej przez podmioty odpowiedzialne. Nie zaleca się stosowania amitryptyliny podczas ciąży bez wyraźnej konieczności i jedynie po uważnym rozważeniu ryzyka i korzyści.

Podmioty odpowiedzialne przeanalizowały swoje bazy danych i uwzględniły wszystkie dostępne informacje literaturowe, w tym klasyczne podręczniki, takie jak Martindale (Martindale 2014), dla uzasadnienia wprowadzenia działań niepożądanych, dla których związek przyczynowy to przynajmniej uzasadniona możliwość. Poza tym uproszczono punkt 4.9 ChPL dotyczący postępowania w przypadku przedawkowania.

Poprawiono punkt 5.1, dodając krótki rzeczowy opis mechanizmu działania, a punkt 5.2 zaktualizowano o przedstawienie i omówienie danych potwierdzających własności farmakokinetyczne, zwłaszcza dla postaci leku do podawania pozajelitowego.

W końcu zmodyfikowano punkt 5.3 dotyczący przedklinicznych danych o bezpieczeństwie zgodnie z najnowszymi i istotnymi informacjami z literatury odzwierciedlającymi aktualną wiedzę na temat toksycznego wpływu na serce, potencjału genotoksycznego, embriotoksycznego i wpływu na płodność.

Oznakowanie opakowań

Zmiany wprowadzone do charakterystyki produktu leczniczego zostały w stosowanych przypadkach systematycznie odzwierciedlone w oznakowaniu opakowań, jednakże większość punktów pozostawiono do uzupełnienia na szczeblu krajowym.

Ulotka dla pacjenta

Zmodyfikowano ulotkę dla pacjenta zgodnie ze zmianami wprowadzonymi w ChPL.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, że:

- celem procedury arbitrażowej było ujednolicenie informacji o produkcie;
- informacja o produkcie zaproponowana przez podmioty odpowiedzialne została oceniona na podstawie dołączonej dokumentacji oraz dyskusji naukowej wewnątrz Komitetu;
- Komitet rozpatrzył procedurę zgodną z art. 30 dyrektywy 2001/83/WE;
- Komitet rozpatrzył rozbieżności stwierdzone w zawiadomieniu dotyczącym produktu Saroten (i nazw produktów związanych) oraz w pozostałych punktach informacji o produkcie;
- Komitet dokonał przeglądu całości danych przekazanych przez podmioty odpowiedzialne oraz istotnej dostępnej literatury na potwierdzenie proponowanego ujednolicenia informacji o produkcie; CHMP zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, dla których informacje o produkcie wyszczególniono w załączniku III dla produktu Saroten i nazw związanych (patrz Aneks I).

A zatem CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu Saroten i nazw związanych pozostaje korzystny, pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.