

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico bem conhecido com um mecanismo de ação e um uso bem estabelecidos (Brunton 2011). A amitriptilina é uma amina terciária que atua sobretudo como um inibidor da recaptção da serotonina-norepinefrina. O seu principal metabolito, a nortriptilina, é um inibidor da recaptção da norepinefrina mais potente e seletivo, embora continue a bloquear a captação da serotonina. A amitriptilina tem fortes propriedades anticolinérgicas, anti-histaminérgicas e sedativas e potencia os efeitos das catecolaminas.

A amitriptilina foi aprovada pela primeira vez nos EUA em 1961. Na União Europeia (UE), o medicamento originador da amitriptilina é comercializado como Saroten (e nomes associados, incluindo Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex e Redomex Diffucaps). A amitriptilina está autorizada nos seguintes Estados-Membros da UE: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO e SE. Outros medicamentos que contêm amitriptilina estão também autorizados na UE sob diferentes nomes comerciais. A amitriptilina está autorizada a nível mundial em mais de 56 países.

O Saroten está disponível para administração por via oral em comprimidos revestidos por película e cápsulas e comprimidos de libertação modificada, com dosagens que incluem 10, 25, 50 e 75 mg. Está também disponível na forma de solução injetável (2 ml, 50 mg).

Como parte da avaliação de um procedimento de RPS anterior para a amitriptilina (PSUSA/0000168/201501), o Estado-Membro responsável (Grécia) identificou a necessidade de harmonizar a informação do medicamento do originador Saroten em toda a UE. Os atuais RCM aprovados nos Estados-Membros da UE diferem significativamente nas indicações aprovadas, na posologia e nas recomendações de utilização.

Por conseguinte, devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização de medicamentos contendo amitriptilina, a Grécia notificou a Agência, em 17 de dezembro de 2015, relativamente a um procedimento de consulta para o Saroten e nomes associados, nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, para resolver as divergências entre os RCM dos medicamentos supramencionados autorizados a nível nacional e assim harmonizar os seus RCM divergentes em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Indicações terapêuticas

A amitriptilina é um medicamento bem estabelecido com um uso de longa data como antidepressivo. Tendo em consideração as atuais diretrizes de tratamento e as recentes revisões sistemáticas publicadas na literatura, o CHMP aprovou a indicação da amitriptilina no tratamento de perturbações depressivas *major* em adultos.

Embora o CHMP não tenha aprovado o uso da amitriptilina numa indicação ampla na dor crónica, o seu uso no tratamento da dor neuropática em adultos foi considerado suportado por revisões sistemáticas e meta-análises recentes de tratamentos farmacológicos desta patologia. Por outro lado, os dados disponibilizados pelo titular da AIM sobre o uso da amitriptilina em doenças neuropáticas não específicas, tais como a dor fantasma, a neuropatia oncológica e a neuropatia associada ao VIH, não foram considerados adequados para sustentar uma indicação específica nessas categorias de dor. Além disso, o CHMP não aprovou uma indicação separada na dor

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

nociceptiva devido à insuficiência dos dados fornecidos relacionados com a dor lombar e a dor visceral.

Adicionalmente, o CHMP concluiu que a totalidade dos dados fornecidos pelos titulares das AIM sustentava um tratamento de primeira linha com amitriptilina no tratamento profilático da cefaleia tipo tensão crónica (CTTC) e da enxaqueca em adultos, embora não tenha sido acordada uma indicação específica na fibromialgia.

Por fim, com base nas recomendações atuais das diretrizes de tratamento nacionais e internacionais e da literatura disponível, o uso da amitriptilina para a enurese noturna em crianças foi restringido ao tratamento de terceira linha em crianças com 6 ou mais anos de idade quando tiver sido excluída patologia orgânica, incluindo espinha bífida e doenças relacionadas, e não tiver sido obtida resposta a todos os outros tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, incluindo antiespasmódicos e medicamentos relacionados com a vasopressina.

Posologia

Os titulares das AIM propuseram recomendações posológicas harmonizadas com base nas doses estudadas nos ensaios clínicos e em linha com o livro de referência de Martindale (Martindale 2014). O efeito terapêutico é normalmente observado após 2-4 semanas de tratamento.

Após revisão de todos os dados disponíveis, a dose recomendada para o tratamento da depressão em adultos é de 50 mg por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada em 25 mg a cada duas semanas. A dose de manutenção é a menor dose eficaz e não são recomendadas doses acima de 150 mg por dia.

Para os doentes idosos com mais de 65 anos de idade e para os doentes com doença cardiovascular, é geralmente recomendado iniciar o tratamento na gama inferior de doses recomendadas para adultos, pois estas populações são particularmente suscetíveis às reações adversas conhecidas e, em especial, à toxicidade cardíaca. É recomendada uma dose inicial de 10-25 mg à noite para esta população de doentes e, embora a dose possa ser aumentada dependendo da resposta e da tolerabilidade de cada doente, as doses superiores a 100 mg devem ser utilizadas com cautela.

Com base nos dados clínicos disponíveis da administração parentérica de amitriptilina a doentes deprimidos, bem como nos parâmetros farmacocinéticos, a dose recomendada é de 50-150 mg/dia, administrada em 1 a 3 ampolas por dia. Não deve ser ultrapassada uma dose diária máxima de 150 mg de amitriptilina administrada através de injeção/perfusão.

Para o tratamento da dor (dor neuropática, tratamento profilático da cefaleia tipo tensão crónica e tratamento profilático da enxaqueca) em adultos, as doses são em geral inferiores às da depressão, raramente excedendo os 100 mg. O tratamento deve iniciar-se com 10 mg ao deitar e depois a dose deve ser ajustada em incrementos de 10-25 mg a cada 3-7 dias. De um modo geral, a dose deve ser ajustada para cada doente até à dose que proporciona analgesia adequada com reações adversas medicamentosas toleráveis e, em todos os casos, deve utilizar-se a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para tratar os sintomas.

A dose inicial recomendada para o tratamento da dor nos idosos e nos doentes com doença cardiovascular é de 10-25 mg à noite. Nesta população de doentes, as doses superiores a 75 mg devem ser utilizadas com cautela. Além disso, por ser sintomático, o tratamento deve ser continuado durante um período de tempo apropriado. Em muitos doentes, poderá ser necessário tratamento para a dor neuropática durante vários anos. É recomendada uma reavaliação regular para verificar se a continuação do tratamento permanece apropriada para o doente.

Com base na referência de Martindale (Martindale 2014), a dose recomendada para a enurese noturna é de 10-20 mg para crianças com idades dos 6 aos 10 anos e de 25-50 mg para crianças

com idades dos 11 aos 17 anos. É da maior importância aumentar a dose gradualmente. Não é possível executar os esquemas posológicos com todas as formulações/dosagens disponíveis e deve ser escolhida uma formulação/dosagem adequada para uma dose específica. Além disso, a duração do tratamento não deve ultrapassar um período de 3 meses e deve ser efetuado um ECG antes de iniciar o tratamento para excluir a síndrome de QT longo.

Outras secções do RCM

Os dados que sustentam as contraindicações incluídas na secção 4.3 do RCM foram discutidos pelos titulares das AIM e o fundamento fornecido para as manter no RCM foi acordado pelo CHMP para as seguintes:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- enfarte do miocárdio recente; - qualquer grau de bloqueio cardíaco ou perturbações do ritmo cardíaco e insuficiência arterial coronária;
- tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase);
- doença hepática grave;
- em crianças com menos de 6 anos de idade.

Foi adicionada uma advertência na secção 4.4 do RCM relativa ao risco de prolongamento do intervalo QT.

A secção 4.5 do RCM relativa às interações medicamentosas foi revista com base numa revisão da literatura mais recente disponível.

No que respeita à fertilidade, gravidez e aleitamento, a secção 4.6 do RCM foi atualizada com base na revisão e na análise de todos os dados disponíveis fornecidos pelos titulares das AIM, incluindo dados da literatura e de pós-comercialização provenientes da base de dados global de segurança dos titulares das AIM. A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez, a menos que claramente necessário e só após ponderação cuidadosa da relação benefício-risco.

Os titulares das AIM efetuaram uma análise das suas bases de dados e consideraram toda a informação disponível na literatura, incluindo livros clássicos como o de Martindale (Martindale 2014), a fim de justificar a inclusão de reações adversas medicamentosas, para as quais uma relação causal seja no mínimo uma possibilidade razoável. Além disso, foi simplificada a secção 4.9 do RCM que se centra no tratamento da sobredosagem.

A secção 5.1 foi revista de modo a incluir uma breve descrição factual do mecanismo de ação e a secção 5.2 foi atualizada para incluir dados que sustentam as propriedades farmacocinéticas, especialmente da formulação parentérica.

Por fim, a secção 5.3 relativa aos dados de segurança pré-clínicos foi modificada de acordo com a informação mais recente e relevante da literatura, de modo a refletir o conhecimento atual em matéria de toxicidade cardíaca, potencial genotóxico, embriotoxicidade e efeito na fertilidade.

Rotulagem

As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevantes. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional.

Folheto Informativo

O Folheto Informativo foi alterado de acordo com as alterações efetuadas ao RCM.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento,
- a informação do medicamento proposta pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Saroten e nomes associados, bem como nas secções remanescentes da informação do medicamento,
- o Comité analisou a totalidade dos dados submetidos pelos titulares das AIM, bem como da literatura relevante disponível em suporte da harmonização proposta da informação do medicamento, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais a informação do medicamento é apresentada no Anexo III para Saroten e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Saroten e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento.