

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Amitriptilina este un antidepresiv triciclic bine cunoscut, cu un mecanism de acțiune bine stabilit și o utilizare consacrată (Brunton 2011). Amitriptilina este o amină terțiară care acționează în principal ca inhibitor de recaptare a serotoninei și norepinefrinei. Principalul său metabolit, nortriptilina, este mai potent și mai selectiv ca inhibitor de recaptare a norepinefrinei, însă blochează și captarea serotoninei. Amitriptilina are proprietăți puternic anticolinergice, antihistaminergice și sedative și potențează efectele catecolaminelor.

Amitriptilina a fost aprobată pentru prima dată în SUA în 1961. În UE, medicamentul original în cazul amitriptilinei este comercializat sub denumirea de Saroten (și denumirile asociate, inclusiv Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex și Redomex Diffucaps). Medicamentul este autorizat în următoarele state membre: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO și SE. În UE sunt autorizate și alte medicamente care conțin amitriptilină sub diferite denumiri comerciale. La nivel mondial, amitriptilina este autorizată în mai mult de 56 de țări.

Saroten este disponibil pentru uz oral sub formă de comprimate filmate și de capsule și comprimate cu eliberare modificată, cu concentrații de 10, 25, 50 și 75 mg. De asemenea, este disponibil sub formă de soluție injectabilă (2 ml, 50 mg).

Ca parte a evaluării unei proceduri RPAS anterioare pentru amitriptilină (PSUSA/0000168/201501), statul membru responsabil, Grecia, a identificat necesitatea de armonizare a informațiilor referitoare la produs pentru medicamentul original Saroten pe întreg teritoriul UE. RCP-urile aprobate în prezent în statele membre ale UE diferă semnificativ în privința indicațiilor, dozelor și recomandărilor de utilizare aprobate.

Prin urmare, din cauza deciziilor naționale divergente adoptate de statele membre cu privire la autorizarea medicamentelor care conțin amitriptilină, Grecia a notificat agenția, la 17 decembrie 2015, cu privire la o sesizare în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE, referitoare la Saroten și denumirile asociate, în vederea soluționării divergențelor dintre RCP-urile autorizate la nivel național pentru medicamentul menționat mai sus și a armonizării în acest fel a RCP-urilor divergente de pe întreg teritoriul UE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de CHMP

Indicații terapeutice

Amitriptilina este un medicament bine stabilit, având o utilizare îndelungată ca antidepresiv. Ținând cont de ghidurile actuale de tratament și de recenziile sistematice recente publicate în literatura de specialitate, CHMP a avizat o indicație pentru amitriptilină în tratamentul tulburării depresive majore la adulți.

Cu toate că CHMP nu a aprobat utilizarea amitriptilinei într-o indicație extinsă pentru durerea cronică, s-a considerat că utilizarea amitriptilinei în tratamentul durerii neuropatice la adulți a fost susținută de evaluările sistematice recente și de metaanalizele tratamentelor farmacologice ale acestei afecțiuni. Pe de altă parte, s-a considerat că dovezile prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) privind utilizarea amitriptilinei în afecțiuni neuropatice nespecifice, cum ar fi durerea membrului fantomă, neuropatia asociată cu cancerul și neuropatia asociată cu HIV, nu sunt adecvate pentru a susține o indicație specifică pentru aceste categorii de durere. De

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

asemenea, CHMP nu a avizat o indicația separată pentru durerea nociceptivă, din cauza dovezilor insuficiente prezentate în legătură cu dursalgia și durerea viscerală.

În plus, CHMP a concluzionat că ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață era în favoarea utilizării amitriptilinei ca tratament de primă intenție în tratamentul profilactic al cefaleei cronice de tensiune (CTTH) și al migrenei la adulți, deși nu a fost agreată indicația specifică pentru fibromialgie.

În sfârșit, pe baza recomandărilor actuale din ghidurile naționale și internaționale de tratament și din literatura de specialitate disponibilă, utilizarea amitriptilinei pentru enurezisul nocturn la copii și adolescenți a fost limitată la tratamentul de linia a treia la copiii cu vârsta de 6 ani și peste, atunci când a fost exclusă patologia organică, inclusiv spina bifida și afecțiunile asociate, și nu s-a obținut niciun răspuns la alte tratamente medicamentoase și nemedicamentoase, inclusiv cu spasmolitice și medicamente înrudite cu vasopresina.

Doze

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au propus recomandări armonizate privind dozele, pe baza dozelor investigate în studiile clinice și în conformitate cu ghidul Martindale (Martindale 2014). În mod obișnuit, efectul terapeutic se observă după 2-4 săptămâni de tratament.

În urma evaluării tuturor datelor disponibile, doza recomandată pentru tratamentul depresiei la adulți este de 50 mg zilnic. Dacă este necesar, doza poate fi mărită cu 25 mg o dată la două săptămâni. Doza de întreținere este doza minimă eficientă, iar dozele zilnice mai mari de 150 mg nu sunt recomandate.

Pentru pacienții vârstnici de peste 65 de ani și pentru pacienții cu boală cardiovasculară se recomandă, în general, începerea tratamentului în intervalul de doze mai mici recomandat pentru adulți, întrucât aceste populații sunt deosebit de expuse la reacțiile adverse cunoscute, în special la toxicitatea cardiacă. Pentru această populație de pacienți se recomandă o doză inițială de 10-25 mg seara și, cu toate că doza poate fi crescută în funcție de răspunsul individual al pacientului și de tolerabilitatea acestuia, dozele mai mari de 100 mg trebuie utilizate cu precauție.

Pe baza datelor clinice disponibile privind administrarea parenterală a amitriptilinei la pacienții depresivi, precum și pe baza parametrilor farmacocinetici, doza recomandată este de 50-150 mg/zi, administrată în 1-3 fiole pe zi. Nu trebuie depășită o doză maximă zilnică de 150 mg amitriptilină administrată prin injecție/perfuzie.

Pentru tratamentul durerii (durerea neuropatică, tratamentul profilactic al cefaleei cronice de tensiune și tratamentul profilactic al migrenei), dozele la adulți sunt, în general, mai mici decât pentru depresie, acestea depășind rareori 100 mg. Tratamentul trebuie să înceapă cu doza de 10 mg înainte de culcare, care ulterior se mărește cu 10-25 mg la fiecare 3-7 zile. În general, ajustarea dozei trebuie realizată individual la fiecare pacient, până la un nivel care să asigure o analgezie adecvată, asociată cu reacții adverse la medicament tolerabile și, în toate cazurile, trebuie utilizată doza minimă eficientă pentru cea mai scurtă durată necesară tratării simptomelor.

Doza inițială recomandată pentru tratamentul durerii la vârstnici și la pacienții cu boală cardiovasculară este de 10 mg până la 25 mg seara. La această populație de pacienți, dozele mai mari de 75 mg trebuie utilizate cu precauție. În plus, întrucât tratamentul este simptomatic, acesta trebuie continuat pe o perioadă de timp corespunzătoare. La numeroși pacienți, terapia pentru durere neuropatică poate fi necesară timp de mai mulți ani. Se recomandă reevaluarea periodică, pentru a confirma faptul că pentru pacient rămâne adecvată continuarea tratamentului.

Pe baza ghidului de referință privind medicamentele Martindale (Martindale 2014), doza recomandată pentru enurezisul nocturn este de 10 mg până la 20 mg pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani și de 25 mg până la 50 mg pentru copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă

Între 11 și 17 ani. Este foarte important ca doza să fie crescută treptat. Schemele de dozare nu se pot obține cu orice formulare/concentrație disponibilă și trebuie căutată o formulare/concentrație adecvată pentru o doză specifică. În plus, durata tratamentului nu trebuie să depășească 3 luni și trebuie să se facă ECG înainte de inițierea terapiei, pentru a exclude sindromul de interval QT prelungit.

Alte puncte din RCP

Au fost discutate cu deținătorii autorizațiilor de punere pe piață datele de susținere a contraindicațiilor incluse la pct. 4.3 din RCP, iar CHMP a aprobat justificarea prezentată pentru menținerea în RCP a următoarelor contraindicații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- infarct miocardic recent. Orice grad de bloc cardiac sau tulburări de ritm cardiac și insuficiență coronariană;
- tratament concomitent cu IMAO (inhibitori ai monoamin-oxidazei);
- afecțiune hepatică severă;
- copii cu vârsta sub 6 ani.

A fost adăugată la pct. 4.4 din RCP o atenționare privind riscul de prelungire a intervalului QT.

Punctul 4.5 din RCP privind interacțiunile medicamentoase a fost revizuit pe baza unei analize a celor mai recente texte disponibile din literatura de specialitate.

În ceea ce privește fertilitatea, sarcina și alăptarea, pct. 4.6 din RCP a fost actualizat pe baza evaluării și analizării tuturor datelor disponibile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv a literaturii de specialitate, și a datelor obținute după punerea pe piață din baza de date privind siguranța generală a DAPP. Amitriptilina nu se recomandă în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesară și numai după o analiză atentă a raportului beneficiu-risc.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au analizat bazele lor de date și au luat în considerare toate informațiile disponibile din literatura de specialitate, inclusiv din cărți de specialitate clasice, cum ar fi Martindale (Martindale 2014), pentru a justifica includerea reacțiilor adverse la medicament pentru care o relație cauzală reprezintă cel puțin o posibilitate rezonabilă. În plus, a fost simplificat pct. 4.9 din RCP, care se referă la gestionarea supradozajului.

Punctul 5.1 a fost revizuit în vederea includerii unei scurte descrieri factuale a mecanismului de acțiune, iar pct. 5.2 a fost actualizat pentru a include datele de susținere a proprietăților farmacocinetice, fiind prezentate și discutate în special cele aferente formulării cu administrare parenterală.

În sfârșit, pct. 5.3 privind datele preclinice de siguranță a fost modificat în conformitate cu cele mai recente și mai relevante informații din literatura de specialitate, pentru a reflecta cunoștințele actuale cu privire la toxicitatea cardiacă, potențialul genotoxic, embriotoxicitatea și efectul asupra fertilității.

Etichetare

Modificările introduse în RCP au fost reflectate în mod consecvent în etichetare, după caz, însă majoritatea punctelor au rămas să fie completate la nivel național.

Prospect

Prospectul a fost actualizat în conformitate cu modificările aduse RCP-ului.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- obiectul sesizării a constat în armonizarea informațiilor referitoare la medicament;
- informațiile referitoare la medicament propuse de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au fost evaluate pe baza documentației transmise și a dezbaterilor științifice din cadrul comitetului;
- comitetul a analizat sesizarea în temeiul articolului 30 din Directiva 2001/83/CE;
- comitetul a analizat divergențele constatate în cadrul notificării pentru Saroten și denumirile asociate, precum și în cadrul celorlalte puncte din informațiile referitoare la medicament;
- comitetul a evaluat ansamblul datelor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și literatura de specialitate disponibilă relevantă pentru susținerea propunerii de armonizare a informațiilor referitoare la medicament,
CHMP a recomandat modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru care se prezintă în Anexa III informațiile referitoare la medicamentul Saroten și denumirile asociate (a se vedea Anexa I).

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc în cazul Saroten și denumirile asociate rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor aprobate ale informațiilor referitoare la medicament.