

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Amitriptylín je dobre známe tricyklické antidepresívum so stanoveným mechanizmom účinku a používaním (Brunton 2011). Amitriptylín je terciárny amín, ktorý pôsobí hlavne ako inhibítor spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu. Jeho hlavný metabolit, nortriptylín, je silnejší a selektívny inhibítor spätného vychytávania norepinefrínu, hoci blokuje aj spätné vychytávanie sérotonínu. Amitriptylín má silné anticholínergické, antihistamínergické a sedatívne vlastnosti a zosilňuje účinky katecholamínov.

Amitriptylín bol prvý raz povolený v USA v roku 1961. V EÚ sa pôvodný liek obsahujúci amitriptylín uvádza na trh pod názvom Saroten (a súvisiace názvy vrátane názvov Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex a Redomex Diffucaps). Liek je povolený v týchto členských štátoch: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO a SE. Ďalšie lieky obsahujúce amitriptylín sú v EÚ povolené aj pod inými obchodnými názvami. Amitriptylín je povolený na celom svete vo vyše 56 krajinách.

Liek Saroten je k dispozícii na perorálne použitie vo forme obalených tabletách a v kapsulách a tabletách s riadeným uvoľňovaním v silách 10, 25, 50 a 75 mg. Je k dispozícii aj vo forme injekčného roztoku (2 ml, 50 mg).

V rámci hodnotenia predchádzajúceho postupu PSUR pre amitriptylín (PSUSA/0000168/201501), hlavný členský štát, Grécko, identifikoval potrebu harmonizovať v celej EÚ informácie o lieku pre pôvodný liek Saroten. Súčasné súhrny charakteristických vlastností lieku schválené v členských štátoch EÚ sa výrazne odlišujú, pokiaľ ide o schválené indikácie, dávkovanie a odporúčania pre používanie.

Vzhľadom na rozdielne vnútroštátne rozhodnutia prijaté členskými štátmi v súvislosti s povolením liekov obsahujúcich amitriptylín preto Grécko 17. decembra 2015 oznámilo agentúre postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES pre Saroten a súvisiace názvy s cieľom vyriešiť odlišnosti medzi vnútroštátne schválenými súhrnmi charakteristických vlastností lieku pre uvedený liek, a v celej EÚ tak harmonizovať odlišné súhrny charakteristických vlastností lieku.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom CHMP

Terapeutické indikácie

Amitriptylín je dobre zavedený liek, ktorý sa používa dlhodobo ako antidepresívum. Vzhľadom na súčasné usmernenia pre liečbu a nedávne systematické prehľady uverejnené v literatúre výbor CHMP schválil indikáciu pre amitriptylín pri liečbe veľkej depresívnej poruchy u dospelých.

Hoci výbor CHMP neschválil použitie amitriptylínu v širokej indikácii pri chronickej bolesti, predpokladalo sa, že použitie amitriptylínu pri liečbe neuropatickej bolesti u dospelých je podporené nedávnymi systematickými prehľadmi a meta-analýzami farmakologických terapií tohto ochorenia. Na druhej strane, dôkazy, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh o používaní amitriptylínu pri nešpecifických neuropatických stavoch, ako je fantómová bolesť, neuropatia v dôsledku rakoviny a neuropatia súvisiaca s HIV infekciou, sa nepovažovali za dostatočné na podporu špecifickej indikácie v týchto kategóriách bolesti. Výbor CHMP neschválil ani samostatnú indikáciu pri nociceptívnej bolesti vzhľadom na nedostatočné dôkazy predložené v súvislosti s bolesťou chrbta a viscerálnou bolesťou.

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

Výbor CHMP dospel tiež k záveru, že celkové údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, podporujú liečbu prvej línie amitriptylínom pri profylaktickej liečbe chronickej tenznej bolesti hlavy (CTTH) a migrény u dospelých, hoci konkrétna indikácia pri fibromyalgii nebola schválená.

Na základe súčasných odporúčaní podľa vnútroštátnych a medzinárodných usmernení pre liečbu a na základe dostupnej literatúry sa použitie amitriptylínu pri nočnom pomočovaní u detí obmedzilo na liečbu tretej línie u detí vo veku 6 rokov a starších, keď sa vylúčila organická patológia vrátane poruchy spina bifida a súvisiacich porúch a nedosiahla sa žiadna odpoveď na žiadne iné neliekové a liekové terapie vrátane antispazmodík a liekov súvisiacich s vazopresínom.

Dávkovanie

Držitelia povolenia na uvedenie na trh navrhli harmonizované odporúčania pre dávkovanie na základe dávok skúmaných v klinických skúšaníach a v súlade s príručkou Martindale (Martindale 2014). Terapeutický účinok sa za normálnych okolností pozoruje po 2 – 4 týždňoch podávania lieku.

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov je odporúčaná dávka na liečbu depresie u dospelých 50 mg denne. V prípade potreby sa dávka môže zvyšovať o 25 mg každý druhý týždeň. Udržiavacia dávka je najnižšia účinná dávka a dávky vyššie než 150 mg denne sa neodporúčajú.

V prípade pacientov starších než 65 rokov a pacientov s kardiovaskulárnym ochorením sa zvyčajne odporúča začať liečbu v nižšom dávkovom rozsahu ako sa odporúča pre dospelých, keďže tieto populácie sú mimoriadne citlivé na známe nežiaduce reakcie, najmä na kardiotoxicitu. Pre túto populáciu pacientov sa odporúča počiatočná dávka 10 – 25 mg, ktorá sa užíva večer a hoci sa dávka môže zvýšiť v závislosti od odpovede individuálneho pacienta a od znášanlivosti, dávky vyššie než 100 mg treba používať obozretne.

Na základe dostupných klinických údajov o parenterálnom podávaní amitriptylínu pacientom s depresiou, ako aj o farmakokinetických parametroch, odporúčaná dávka je 50 – 150 mg/deň, podávaná v 1 až 3 ampulkách denne. Nemá sa prekročiť maximálna denná dávka 150 mg amitriptylínu podávaného formou injekcie/infúzie.

Pri liečbe bolesti (neuropatická bolesť, profylaktická liečba chronickej tenznej bolesti hlavy a profylaktická liečba migrény) u dospelých sú dávky zvyčajne nižšie než pri depresii a zriedkavo prekračujú 100 mg. Má sa začať dávkou 10 mg pred spaním, ktorá sa následne titráciou zvyšuje po 10 – 25 mg každých 3 – 7 dní. Pacienti majú zvyčajne byť individuálne titrovaní na dávku, ktorá poskytuje dostatočnú analgéziu s tolerovateľnými nežiaducimi reakciami na liek a vo všetkých prípadoch sa má použiť najnižšia účinná dávka, ktorá sa má podávať čo najkratšie obdobie potrebné na liečbu symptómov.

Odporúčaná počiatočná dávka pri liečbe bolesti u starších osôb a u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením je 10 mg až 25 mg a užíva sa večer. V tejto populácii pacientov sa majú dávky vyššie než 75 mg používať obozretne. Keďže liečba je symptomatická, má pokračovať primerane dlhý čas. U mnohých pacientov si môže liečba neuropatickej bolesti vyžadovať niekoľko rokov. Odporúča sa pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, že pokračovanie v liečbe je pre pacienta naďalej vhodné.

Na základe liekovej príručky Martindale (Martindale 2014) je odporúčaná dávka na nočné pomočovanie 10 mg až 20 mg pre deti vo veku od 6 do 10 rokov a 25 mg až 50 mg pre deti vo veku od 11 do 17 rokov. Najdôležitejšie je zvyšovať dávku postupne. Schémy dávkovania sa nemôžu dosiahnuť v prípade každej dostupnej formy/sily a pre konkrétnu dávku treba nájsť vhodnú formu/silu. Okrem toho, trvanie liečby nemá prekročiť obdobie 3 mesiacov a pred začatím liečby treba zosnímať EKG na vylúčenie syndrómu dlhého intervalu QT.

Ďalšie časti súhrnu charakteristických vlastností lieku

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh diskutovali o údajoch podporujúcich kontraindikácie uvedené v časti 4.3 v súhrne charakteristických vlastností lieku a výbor CHMP schválil odôvodnenie, ktoré bolo predložené na ich zachovanie v súhrne charakteristických vlastností pre tieto kontraindikácie:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok,
- nedávny infarkt myokardu. Srdcový blok akéhokoľvek stupňa alebo poruchy srdcového rytmu a nedostatočnosť koronárnych tepien,
- súbežná liečba inhibítormi MAOI (inhibítory monoaminoxidázy),
- závažné ochorenie pečene,
- u detí mladších než 6 rokov.

V časti 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku sa pridalo upozornenie na riziko predĺženia intervalu QT.

Časť 4.5 o liekových interakciách v súhrne charakteristických vlastností lieku sa zmenila na základe preskúmania najnovšej dostupnej literatúry.

Pokiaľ ide o fertilitu, graviditu a laktáciu, časť 4.6 v súhrne charakteristických vlastností lieku sa aktualizovala na základe preskúmania a analýzy všetkých dostupných údajov, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh vrátane literatúry a údajov po uvedení na trh z globálnej bezpečnostnej databázy držiteľa povolenia na uvedenie na trh. Amitriptylín sa neodporúča počas gravidity, ak nie je zjavne potrebný a môže sa používať len po dôkladnej úvahe o pomere prínosu a rizika.

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh vykonali analýzu svojich databáz a vzali na vedomie všetky dostupné informácie z literatúry vrátane klasických príručiek, ako je príručka Martindale (Martindale 2014), s cieľom odôvodniť uvedenie nežiaducich reakcií na liek, v prípade ktorých je príčinný vzťah prinajmenšom odôvodnene možný. Okrem toho sa zjednodušila časť 4.9 v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorá sa zameriava na riadenie predávkovania.

Časť 5.1 sa zmenila tak, že sa v nej uvádza krátky vecný opis mechanizmu účinku a časť 5.2 sa aktualizovala tak, že sú v nej zahrnuté údaje podporujúce farmakokinetické vlastnosti, pričom bola predstavená a opísaná parenterálna forma.

Časť 5.3 o predklinických údajoch o bezpečnosti sa upravila podľa najnovších a relevantných informácií z literatúry tak, že odzrkadľuje súčasné poznatky, pokiaľ ide o kardiovaskulárnu toxicitu, genotoxický potenciál, embryotoxicitu a účinok na fertilitu.

Označenie obalu

Zmeny vykonané v súhrne charakteristických vlastností lieku sa podľa potreby príslušne odzrkadlili aj v označení obalu, väčšina častí sa však ponechala na doplnenie na vnútroštátnej úrovni.

Písomná informácia pre používateľa

Písomná informácia pre používateľa sa zmenila v súlade so zmenami v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

keďže:

- účelom postúpenia veci bola harmonizácia informácií o lieku,

- informácie o lieku navrhnuté držiteľmi povolenia na uvedenie na trh sa vyhodnotili na základe predloženej dokumentácie a vedeckej diskusie v rámci výboru,
- výbor vzal na vedomie postúpenie veci podľa článku 30 smernice 2001/83/ES,
- výbor vzal na vedomie rozdiely zistené v oznámení o lieku Saroten a súvisiace názvy, ako aj v ostatných častiach informácií o lieku,
- výbor CHMP preskúmal všetky údaje, ktoré predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, ako aj príslušnú dostupnú literatúru na podporu navrhutej harmonizácie informácií o lieku a odporučil zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh, pričom informácie o lieku sú uvedené v prílohe III pre liek Saroten a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

Výbor CHMP preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Saroten a súvisiace názvy ostáva priaznivý s podmienkou uvedenia schválených zmien v informáciách o lieku.