

Dodatek II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Amitriptilin je dobro znan triciklični antidepresiv z uveljavljenim mehanizmom delovanja in uporabo (Brunton 2011). Gre za terciarni amin, ki deluje predvsem kot zaviralec ponovnega privzema serotonina in noradrenalina. Njegov glavni presnovek, nortriptilin, je močnejši in selektivnejši zaviralec ponovnega privzema noradrenalina, kljub temu pa še vedno zavira privzem serotonina. Amitriptilin ima močne antiholinergične, antihistaminergične in sedativne lastnosti ter okrepi učinke kateholaminov.

Amitriptilin je dovoljenje za promet najprej pridobil v ZDA leta 1961. V EU se originalno zdravilo z amitriptilinom trži pod imenom Saroten (in povezanimi imeni, vključno s Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex in Redomex Diffucaps). Dovoljenje za promet ima v naslednjih državah članicah: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO in SE. V EU imajo pod različnimi tržnimi imeni dovoljenje za promet tudi druga zdravila, ki vsebujejo amitriptilin. Amitriptilin ima dovoljenje za promet v več kot 56 državah po svetu.

Zdravilo Saroten je na voljo za peroralno uporabo v obliki filmsko obloženih tablet ter kapsul in tablet s prirejenim sproščanjem z jakostmi 10, 25, 50 in 75 mg. Na voljo je tudi kot raztopina za injiciranje (2 ml, 50 mg).

Kot del ocene predhodnega postopka PSUR za amitriptilin (PSUSA/0000168/201501) je vodilna država članica, Grčija, prepoznala potrebo po uskladitvi informacij o zdravilu za originalno zdravilo Saroten po vsej EU. Trenutni povzetki glavnih značilnosti zdravila, odobreni v državah članicah EU, se bistveno razlikujejo glede na odobrene indikacije, odmerjanje in priporočila za uporabo.

Zato je zaradi različnih nacionalnih odločitev, ki so jih sprejele države članice v zvezi z izdajo dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo amitriptilin, Grčija 17. decembra 2015 obvestila agencijo o napotitvi v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Saroten in povezana imena z namenom odprave neskladij med nacionalno odobrenimi povzetki glavnih značilnosti zdravila za zgoraj navedeno zdravilo in uskladitve različnih povzetkov glavnih značilnosti zdravila po vsej EU.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

Terapevtske indikacije

Amitriptilin je dobro uveljavljeno zdravilo z dolgotrajno uporabo kot antidepresiv. Odbor CHMP je z upoštevanjem trenutnih smernic zdravljenja in nedavnih sistematičnih pregledov, objavljenih v literaturi, podprl indikacijo za amitriptilin pri zdravljenju velike depresivne motnje pri odraslih.

Čeprav se odbor CHMP ni strinjal z uporabo amitriptilina pri splošni indikaciji kronične bolečine, velja, da je uporaba amitriptilina pri zdravljenju nevropatske bolečine pri odraslih podprta z nedavnimi sistematičnimi pregledi in metaanalizo farmakološkega zdravljenja tega stanja. Po drugi strani pa dokazi, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom o uporabi amitriptilina pri nespecifičnih nevropatskih stanjih, kot so fantomska bolečina, rakava nevropatija in nevropatija, povezana z virusom HIV, niso bili ocenjeni kot zadostni za podporo določene indikacije pri teh kategorijah bolečine. Odbor CHMP tudi ni podprl ločene indikacije za nociceptivno bolečino zaradi nezadostnih dokazov, predloženih v povezavi z bolečino v hrbtu in visceralno bolečino.

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

Poleg tega je odbor CHMP zaključil, da vsi podatki, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podpirajo amitriptilin kot prvo izbiro zdravljenja za profilaktično zdravljenje kroničnega glavobola tenzijskega tipa in migrene pri odraslih, čeprav se niso dogovorili za določeno indikacijo za fibromialgijo.

Na podlagi trenutnih priporočil nacionalnih in mednarodnih smernic zdravljenja in razpoložljive literature so uporabo amitriptilina za nočno enurezo pri otrocih omejili na tretjo izbiro zdravljenja pri otrocih, starih šest let in več, kadar se izključi organska patologija, vključno s spino bifido in povezanimi motnjami, in ni odziva na druga nefarmakološka in farmakološka zdravljenja, vključno z antispazmodiki in zdravili, povezanimi z vazopresinom.

Odmerjanje

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so predlagali usklajena priporočila za odmerjanje na podlagi odmerkov, ki so jih preučevali v kliničnih preskušanjih, in v skladu z referenčnim učbenikom Martindale (Martindale 2014). Terapevtski učinek je po navadi viden po 2–4 tednih uporabe.

Po pregledu vseh razpoložljivih podatkov je priporočeni odmerek za zdravljenje depresije pri odraslih 50 mg dnevno. Po potrebi se lahko odmerek poveča za 25 mg vsak drugi teden. Vzdrževalni odmerek je najmanjši učinkoviti odmerek, odmerki nad 150 mg dnevno pa niso priporočljivi.

Za bolnike, starejše od 65 let, in bolnike s srčno-žilnimi boleznimi je običajno priporočljivo zdravljenje uvesti v nižjem razponu odmerka, kot je sicer priporočljivo za odrasle, saj sta ti populaciji še posebno dovzetni za znane neželene učinke, zlasti za srčno toksičnost. Za to populacijo bolnikov se priporoča začetni odmerek 10–25 mg zvečer. Čeprav se odmerek lahko poveča glede na odziv in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku, je treba odmerke nad 100 mg uporabljati previdno.

Na podlagi razpoložljivih kliničnih podatkov o parenteralnem dajanju amitriptilina bolnikom z depresijo in na podlagi farmakokinetičnih parametrov je priporočeni odmerek 50–150 mg/dan, ki se daje v obliki ene do treh ampul dnevno. Največji dnevni odmerek 150 mg amitriptilina, ki se daje z injekcijo/infuzijo, se ne sme preseči.

Za zdravljenje bolečine (nevropatske bolečine, profilaktično zdravljenje kroničnega glavobola tenzijskega tipa in profilaktično zdravljenje migrene) pri odraslih so odmerki na splošno manjši kot pri depresiji, in sicer redko presegajo 100 mg. Zdravljenje je treba začeti z odmerkom 10 mg pred spanjem in ga nato titrirati po korakih 10–25 mg vsakih 3–7 dni. Na splošno je treba odmerek titrirati pri vsakem bolniku posebej do odmerka, ki zagotavlja ustrezno analgezijo z znosnimi neželenimi učinki. Vedno pa je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek najkrajši možni čas, potreben za zdravljenje simptomov.

Priporočeni začetni odmerek za zdravljenje bolečine pri starejših in bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je 10 mg–25 mg zvečer. Pri tej populaciji bolnikov je treba odmerke nad 75 mg uporabljati previdno. Ker je zdravljenje simptomatsko, mora trajati primerno dolgo. Pri številnih bolnikih je potrebno večletno zdravljenje nevropatske bolečine. Priporočljivo je redno ocenjevanje, s katerim se potrdi, da je nadaljevanje zdravljenja za bolnika še naprej primerno.

Na podlagi leksikona zdravil Martindale (Martindale 2014) je priporočeni odmerek za nočno enurezo 10 mg–20 mg za otroke, stare od šest do deset let, in 25 mg–50 mg za otroke, stare od 11 do 17 let. Najpomembneje je, da se odmerek povečuje postopoma. Shem odmerjanja ni mogoče doseči z vsako razpoložljivo formulacijo/jakostjo, zato je treba za ustrezen odmerek poiskati

primerno formulacijo/jakost. Poleg tega zdravljenje ne sme trajati več kot tri mesece, pred začetkom zdravljenja pa je treba zaradi izključitve sindroma dolgega intervala QT opraviti EKG.

Druga poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so razpravljali o podatkih, ki podpirajo kontraindikacije, vključene v poglavje 4.3 povzetka glavnih značilnosti zdravila. Odbor CHMP se je strinjal z utemeljitvijo ohranitve naslednjih značilnosti v povzetku glavnih značilnosti zdravila:

- preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov;
- nedaven miokardni infarkt (katera koli stopnja srčnega zastoja ali motenj srčnega ritma in insuficience koronarne arterije);
- sočasno zdravljenje z zaviralci monoamin oksidaze (MAO);
- huda jetrna bolezen;
- otroci, mlajši od šest let.

V poglavje 4.4. povzetka glavnih značilnosti zdravila je bilo dodano opozorilo o tveganju za podaljšanje intervala QT.

Poglavje 4.5. povzetka glavnih značilnosti zdravila o medsebojnem delovanju zdravil je bilo popravljeno skladno s pregledom najnovejše razpoložljive literature.

Poglavje 4.6 v zvezi s plodnostjo, nosečnostjo in dojenjem je bilo posodobljeno na podlagi pregleda in analize vseh razpoložljivih podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, vključno z literaturo, ter podatkov iz obdobja trženja in svetovne zbirke podatkov o varnosti imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom. Amitriptilin med nosečnostjo ni priporočljiv, razen če je to nujno potrebno in le po skrbni oceni razmerja med koristmi in tveganji.

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so opravili analizo svojih zbirk podatkov in preučili vse razpoložljive informacije v literaturi, vključno s klasičnimi učbeniki, kot je Martindale (Martindale 2014), da bi utemeljili vključenost neželenih učinkov, za katere obstaja vsaj razumna možnost vzročne povezave. Poleg tega je bilo posodobljeno poglavje 4.9 povzetka glavnih značilnosti zdravila o zdravljenju prevelikega odmerjanja.

Poglavje 5.1 je bilo popravljeno in vključuje kratek, stvaren opis mehanizmov delovanja, poglavje 5.2 pa je bilo posodobljeno in vključuje predstavitev in razpravo o podatkih, ki podpirajo farmakokinetične lastnosti, zlasti parenteralne formulacije.

V skladu z najnovejšimi in ustreznimi informacijami iz literature je bilo spremenjeno tudi poglavje 5.3 o predkliničnih podatkih o varnosti, ki zdaj vključuje trenutno znanje glede srčne toksičnosti, genotoksičnega potenciala, embriotoksičnosti in učinka na plodnost.

Označevanje

Spremembe, ki so jih uvedli v povzetek glavnih značilnosti zdravila, so bile dosledno vključene v označevanje, kadar je bilo to ustrezno, vendar je bilo treba večino poglavij dopolniti na nacionalni ravni.

Navodilo za uporabo

Navodilo za uporabo je bilo spremenjeno skladno s spremembami v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- namen napotitve je bila uskladitev informacij o zdravilu;
- odbor je na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave v odboru ocenil informacije o zdravilu, ki so jih predlagali imetniki dovoljenj za promet z zdravilom;
- odbor je obravnaval napotitev v skladu s členom 30 Direktive 2001/83/ES;
- odbor je obravnaval razlike, prepoznane v obvestilu za zdravilo Saroten in povezana imena, ter preostala poglavja informacij o zdravilu;
- odbor je pregledal vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet z zdravilom, ter ustrezno literaturo v podporo predlagane uskladitve informacij o zdravilu. Priporočil je spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Saroten in povezanimi imeni, za katera so v Prilogi III navedene informacije o zdravilu (glejte Prilogo I);

je odbor CHMP posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Saroten in povezanih imen še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.