

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico muy conocido que tiene un mecanismo de acción y un uso probados (Brunton 2011). La amitriptilina es una amina terciaria que actúa fundamentalmente como un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina. Su metabolito principal, la nortriptilina, es un inhibidor más potente y selectivo de la recaptación de noradrenalina, si bien sigue bloqueando la recaptación de serotonina. La amitriptilina tiene potentes propiedades anticolinérgicas, antihistaminérgicas y sedantes, y potencia los efectos de las catecolaminas.

La amitriptilina fue aprobada por primera vez en EE.UU. en 1961. En la UE, el producto original de la amitriptilina se comercializa con el nombre de Saroten (y denominaciones asociadas, como Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex y Redomex Diffucaps). Cuenta con autorización en los siguientes Estados miembros: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO y SE. En la UE hay otros productos que contienen amitriptilina autorizados con diferentes nombres comerciales. La amitriptilina está aprobada en más de 56 países de todo el mundo.

Saroten se presenta para administración oral en comprimidos recubiertos con película y en cápsulas y comprimidos de liberación modificada, en dosis de 10, 25, 50 y 75 mg. También se presenta en solución inyectable (2 ml, 50 mg).

Durante la evaluación de un procedimiento previo relativo al informe periódico de seguridad (PSUR) de amitriptilina (PSUSA/0000168/201501), el Estado miembro principal, Grecia, identificó la necesidad de armonizar en toda la UE la información sobre el producto original Saroten. Las versiones actuales de la ficha técnica aprobadas en los Estados miembros de la UE presentan importantes diferencias en las indicaciones aprobadas, la posología y las recomendaciones de uso.

Por consiguiente, debido a las decisiones nacionales divergentes adoptadas por los Estados miembros con respecto a la autorización de los productos que contienen amitriptilina, Grecia notificó a la Agencia el 17 de diciembre de 2015 un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE para Saroten y denominaciones asociadas, con el fin de resolver las divergencias entre las fichas técnicas del producto mencionado anteriormente autorizadas por el procedimiento nacional y armonizar así las fichas técnicas divergentes en toda la UE.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Indicaciones terapéuticas

La amitriptilina es un producto consolidado que se usa desde hace mucho tiempo como antidepresivo. Teniendo en cuenta las directrices de tratamiento actuales y las recientes revisiones sistemáticas publicadas en la literatura médica, el CHMP ratificó una indicación de amitriptilina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos.

Aunque el CHMP no aceptó el uso de amitriptilina en una indicación general para el dolor crónico, se consideró que el uso de amitriptilina en el tratamiento del dolor neuropático en adultos estaba respaldado por recientes revisiones sistemáticas y por un metanálisis de los tratamientos farmacológicos de esta dolencia. Por otra parte, las pruebas presentadas por el titular de la autorización de comercialización (TAC) sobre el uso de amitriptilina en enfermedades neuropáticas inespecíficas, como el dolor del miembro amputado, la neuropatía oncológica y la neuropatía por VIH, no se consideraron suficientes para sustentar una indicación específica en estas categorías de

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

dolor. Además, el CHMP no respaldó una indicación aparte en el dolor nociceptivo debido a que no se presentaron pruebas suficientes en relación con el dolor de espalda y el dolor visceral.

Asimismo, el CHMP concluyó que la totalidad de los datos presentados por los TAC apoyaban el uso de amitriptilina en primera línea en el tratamiento preventivo de la cefalea tensional crónica (CTC) y la migraña en adultos, aunque no se acordó una indicación específica en la fibromialgia.

Por último, basándose en las recomendaciones actuales de las directrices terapéuticas nacionales e internacionales y en la literatura médica disponible, el uso de amitriptilina para la enuresis nocturna en los niños se limitó al tratamiento de tercera línea en niños de 6 años en adelante cuando se ha descartado una enfermedad orgánica, como la espina bífida y otros trastornos relacionados, y no se ha logrado respuesta a todos los demás tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, incluidos los espasmolíticos y los productos relacionados con la vasopresina.

Posología

Los TAC propusieron recomendaciones posológicas armonizadas en función de las dosis estudiadas en los ensayos clínicos y de acuerdo con la guía de consulta Martindale (Martindale 2014). El efecto terapéutico se observa normalmente después de 2-4 semanas de tratamiento.

Tras la revisión de todos los datos disponibles, la dosis recomendada para el tratamiento de la depresión en adultos es de 50 mg al día. En caso necesario, la dosis se puede aumentar en 25 mg en semanas alternas. La dosis de mantenimiento es la dosis mínima eficaz y no se recomiendan dosis superiores a 150 mg al día.

En los pacientes de edad avanzada mayores de 65 años y en los pacientes con enfermedades cardiovasculares, se recomienda por lo general empezar el tratamiento en un rango de dosis más bajo que el recomendado en los adultos, ya que estas poblaciones son especialmente sensibles a las reacciones adversas conocidas y, sobre todo, a la toxicidad cardíaca. En esta población de pacientes se recomienda una dosis inicial de 10-25 mg por la noche y, si bien se puede incrementar la dosis en función de la respuesta y la tolerabilidad de cada paciente, las dosis de más de 100 mg deben utilizarse con precaución.

Tras examinar los datos clínicos disponibles sobre la administración parenteral de amitriptilina a pacientes deprimidos y los parámetros farmacocinéticos, la posología recomendada es de 50-150 mg/día, administrados en 1-3 ampollas al día. No se debe superar la dosis diaria máxima de 150 mg de amitriptilina administrados en inyección/perfusión.

Las dosis utilizadas para el tratamiento del dolor (dolor neuropático, tratamiento preventivo de la cefalea tensional crónica y tratamiento preventivo de la migraña) en los adultos son por lo general más bajas que las empleadas para la depresión y rara vez superan los 100 mg. El tratamiento debería empezar con 10 mg al acostarse y ajustarse después en incrementos de 10-25 mg cada 3-7 días. En general, el tratamiento de cada paciente se debe ajustar hasta la dosis que logre una analgesia suficiente con reacciones adversas tolerables y, en todos los casos, se debe emplear la dosis mínima eficaz durante el tiempo mínimo necesario para tratar los síntomas.

La dosis inicial recomendada para el tratamiento del dolor en los pacientes de edad avanzada y los pacientes con enfermedades cardiovasculares es de 10 a 25 mg por la noche. Las dosis de más de 75 mg se deben utilizar con precaución en esta población de pacientes. Además, dado que el tratamiento es sintomático, se debe mantener durante el tiempo apropiado. Muchos pacientes pueden necesitar tratamiento para el dolor neuropático durante varios años. Se recomienda repetir periódicamente las evaluaciones para confirmar que sigue siendo adecuado para el paciente continuar con el tratamiento.

Según la guía de consulta farmacoterapéutica Martindale (Martindale 2014), la dosis recomendada para la enuresis nocturna es de 10 a 20 mg en los niños de entre 6 y 10 años y de 25 a 50 mg en

los niños de entre 11 y 17 años. Es de suma importancia aumentar la dosis de forma gradual. No es posible alcanzar los esquemas posológicos con todas las formulaciones/concentraciones disponibles, sino que se debe buscar la formulación/concentración adecuada para cada dosis específica. Además, la duración del tratamiento no debe superar los tres meses y se deberá realizar un ECG antes del comienzo del tratamiento para descartar un síndrome del QT largo.

Otras secciones del RCP

Los TAC comentaron los datos que respaldan las contraindicaciones incluidas en la sección 4.3 del RCP y el CHMP aceptó la justificación para mantener en el RCP las siguientes:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Infarto de miocardio reciente. Cualquier grado de bloqueo cardíaco o trastornos del ritmo cardíaco e insuficiencia coronaria.
- Tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoaminooxidasa).
- Enfermedad hepática grave.
- Niños menores de 6 años.

Se añadió en la sección 4.4 del RCP una advertencia relativa al riesgo de prolongación del QT.

Se revisó la sección 4.5 del RCP, relativa a las interacciones farmacológicas, teniendo en cuenta una revisión de las publicaciones más recientes.

En lo que respecta a la fertilidad, embarazo y lactancia, se actualizó la sección 4.6 del RCP según la revisión y el análisis de todos los datos disponibles presentados por los TAC, procedentes tanto de la literatura médica como de la experiencia posterior a la comercialización a partir de la base de datos de seguridad global de los TAC. No se recomienda el uso de amitriptilina durante el embarazo salvo que sea claramente necesario y solo tras sopesar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio.

Los TAC han llevado a cabo un análisis de sus bases de datos y han estudiado toda la información disponible en la literatura médica, incluidos libros de texto clásicos como Martindale (Martindale 2014), para justificar la inclusión de reacciones adversas en las que existe como mínimo una posibilidad razonable de relación causal. Además, se ha simplificado la sección 4.9 del RCP, centrada en el tratamiento de la sobredosis.

Se ha revisado la sección 5.1 para incluir una breve descripción objetiva del mecanismo de acción y se ha actualizado la sección 5.2 para incluir datos que respaldan las propiedades farmacocinéticas, en especial, de la formulación parenteral.

Por último, se ha modificado la sección 5.3 sobre datos preclínicos de seguridad de acuerdo con la información más reciente y relevante de la literatura médica para reflejar los conocimientos actuales relativos a la toxicidad cardíaca, el potencial genotóxico, la embriotoxicidad y el efecto en la fertilidad.

Etiquetado

Las modificaciones realizadas en el RCP se han reflejado sistemáticamente en las partes correspondientes del etiquetado; sin embargo, la mayoría de las secciones se completarán en cada país.

Prospecto

El prospecto se modificó en función de los cambios realizados en el RCP.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- el ámbito del procedimiento de arbitraje era la armonización de la información sobre el producto;
- se ha evaluado la información sobre el producto propuesta por los titulares de las autorizaciones de comercialización a partir de la documentación presentada y del debate científico mantenido en el seno del Comité;
- el Comité ha examinado el procedimiento de arbitraje conforme al artículo 30 de la Directiva 2001/83/CE;
- el Comité ha examinado las divergencias identificadas en la notificación para Saroten y denominaciones asociadas, así como en las secciones restantes de la información sobre el producto;
- El Comité ha analizado la totalidad de los datos presentados por los TAC, así como la literatura médica relevante, en apoyo de la armonización propuesta de la información sobre el producto; el Comité recomendó la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización, a cuyo efecto la información sobre el producto se incluye en el anexo III para Saroten y denominaciones asociadas (ver anexo I).

El CHMP, en consecuencia, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Saroten y denominaciones asociadas continúa siendo favorable, sujeta a los cambios aprobados en la información sobre el producto.