

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Amitriptylin er et velkendt tricyklisk antidepressivum med en klarlagt virkningsmekanisme og anvendelse (Brunton 2011). Amitriptylin er en tertiær amin, der primært fungerer som en serotonin-noradrenalingenoptagelseshæmmer. Dets hovedmetabolit, nortriptylin, er en mere potent og selektiv noradrenalingenoptagelseshæmmer, selv om den stadig blokerer serotonin-optaget. Amitriptylin har potente antikolinerge, antihistaminerge og sedative egenskaber, og det forstærker virkningen af katekolaminer.

Amitriptylin blev godkendt første gang i USA i 1961. Originalpræparatet for amitriptylin markedsføres i EU som Saroten (og relaterede navne, herunder Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex og Redomex Diffucaps). Det er godkendt i følgende medlemsstater: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO og SE. Andre amitriptylinholdige produkter er under forskellige handelsnavne også godkendt i EU. Amitriptylin er godkendt i flere end 56 lande verden over.

Saroten fås til oral anvendelse som filmovertrukne tabletter og depotkapsler og -tabletter i styrkerne 10, 25, 50 og 75 mg. Det fås også som injektionsvæske, opløsning (2 ml, 50 mg).

I forbindelse med vurderingen af en tidligere PSUR-procedure for amitriptylin (PSUSA/0000168/201501) konstaterede Grækenland i sin egenskab af ledende medlemsstat, at der var behov for at harmonisere produktinformationen for originalpræparatet, Saroten, i EU. Der er store forskelle i de godkendte produktresuméer i EU-medlemsstaterne med hensyn til indikationer, dosering og anbefalet brug.

På grund af de forskellige nationale beslutninger i medlemsstaterne vedrørende godkendelse af produkter indeholdende amitriptylin indgav Grækenland meddelelse til agenturet den 17. december 2015 om en officiel indbringelse af Saroten og relaterede navne i henhold til artikel 30 i direktiv 2001/83/EF for at løse divergenser mellem de nationalt godkendte produktresuméer for de førnævnte produkter og dermed harmonisere de divergerende produktresuméer i EU.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Terapeutiske indikationer

Amitriptylin er et veletableret produkt, der i mange år er blevet brugt som antidepressivt middel. Under hensyn til de aktuelle behandlingsvejledninger og nylige systematiske gennemgange i den publicerede litteratur støtter CHMP anvendelsen af amitriptylin til behandling af svær depression hos voksne.

Selv om CHMP ikke støtter brugen af amitriptylin i en bred indikation ved kroniske smerter, anses brugen af amitriptylin til behandling af neuropatiske smerter hos voksne for at være dokumenteret i nylige systematiske gennemgange og meta-analyser af farmakologiske behandlinger af denne lidelse. CHMP finder dog ikke, at den dokumentation, som indehaveren af markedsføringstilladelse har fremlagt om brugen af amitriptylin i ikkespecifikke neuropatiske lidelser som f.eks. fantomsmerter,

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

kræft-neuropati og hiv-neuropati, er tilstrækkelig til at støtte en specifik indikation i disse smertekategorier. Derudover støtter CHMP ikke en separat indikation for nociceptive smerter, da der ikke er fremlagt tilstrækkelig dokumentation relateret til rygsmerter og viscerale smerter.

CHMP konkluderer desuden, at alle de data, som indehaverne af markedsføringstilladelse har fremlagt, understøtter brugen af amitriptylin som førstelinjebehandling ved profylaktisk behandling af kronisk spændingshovedpine og migræne hos voksne, men der er ikke enighed om at godkende en specifik indikation for fibromyalgi.

Sluttelig anbefaler CHMP på grundlag af de aktuelle anbefalinger i nationale og internationale behandlingsvejledninger og den tilgængelige litteratur, at brugen af amitriptylin til behandling af enuresis nocturna (ufrivillig natlig vandladning) hos børn begrænses til tredjelinjebehandling hos børn i alderen 6 år og derover, når organisk patologi, herunder spina bifida og relaterede lidelser, er udelukket, og der ikke er opnået respons ved alle andre ikkemedicinske og medicinske behandlinger, herunder krampestillende midler og vasopressin-relaterede produkter.

Dosering

Indehaverne af markedsføringstilladelse har foreslået harmoniserede dosisanbefalinger baseret på de kliniske undersøgelser og i overensstemmelse med referencebogen Martindale (Martindale 2014). Den terapeutiske virkning ses normalt efter 2-4 ugers behandling.

Efter gennemgang af alle tilgængelige data er den anbefalede dosis til behandling af depression hos voksne 50 mg dagligt. Dosen kan øges med 25 mg hver anden uge, hvis det er nødvendigt. Vedligeholdelsesdosen er den laveste effektive dosis, og doser over 150 mg dagligt anbefales ikke.

Med hensyn til ældre patienter over 65 år og patienter med hjerte-kar-sygdomme anbefales det generelt at indlede behandlingen med en lav voksendosis, da disse patientgrupper er særligt følsomme over for de kendte bivirkninger, herunder især hjertetoksicitet. En startdosis på 10-25 mg om aftenen anbefales hos denne patientgruppe, og selv om dosen kan øges afhængigt af den enkelte patients respons og tolerabilitet, bør doser over 100 mg anvendes med forsigtighed.

På grundlag af de tilgængelige kliniske data om parenteral administration af amitriptylin hos patienter med depression og på grundlag af de farmakokinetiske parametre er den anbefalede dosis 50-150 mg/dag givet som 1-3 ampuller dagligt. Den maksimale daglige dosis på 150 mg amitriptylin givet som injektion/infusion bør ikke overskrides.

Ved behandling af smerter (neuropatiske smerter, forebyggende behandling af kronisk spændingshovedpine og migræne) hos voksne er dosis generelt lavere end ved depression, og den overstiger sjældent 100 mg. Doseringen bør starte med 10 mg ved sengetid og optitreres med 10-25 mg ad gangen hver 3.-7. dag. Generelt bør patienterne titreres individuelt til den dosis, der giver tilstrækkelig smertestillelse med tolerable bivirkninger, og doseringen bør i alle tilfælde være den laveste effektive dosis i den kortest mulige tid, som er nødvendig for at behandle symptomerne.

Den anbefalede startdosis ved behandling af smerter hos ældre patienter og patienter med hjerte-kar-sygdomme er 10-25 mg om aftenen. I denne patientpopulation bør doser over 75 mg anvendes med forsigtighed. Da behandlingen er symptomatisk, bør den desuden fortsættes i tilstrækkeligt lang tid. Hos mange patienter kan behandlingen af neuropatiske smerter være nødvendig i flere år. Regelmæssig revurdering anbefales for at bekræfte, at fortsat behandling er hensigtsmæssig for patienten.

Baseret på referencebogen Martindale (Martindale 2014) er den anbefalede dosis ved ufrivillig natlig vandladning 10-20 mg for børn i alderen 6-10 år og 25-50 mg for børn i alderen 11-17 år. Det er yderst vigtigt at øge dosen gradvist. Den planlagte dosering kan ikke opnås med alle tilgængelige formuleringer/styrker, og det bør derfor tilstræbes at finde en formulering/styrke, der passer til den specifikke dosis. Desuden bør behandlingsvarigheden ikke overstige tre måneder, og der bør udføres ekg før iværksættelse af behandlingen for at udelukke langt QT-syndrom.

Andre punkter i produktresuméet

De data, der understøtter kontraindikationerne i pkt. 4.3 i produktresuméet, blev drøftet af indehaverne af markedsføringstilladelse, og CHMP er enig i rationalet for at bibeholde dem i produktresuméet, for så vidt angår følgende:

- overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- nyligt myokardieinfarkt. Enhver grad af hjerteblokade eller forstyrrelser af hjerterytmen og koronararterieinsufficiens
- samtidig behandling med MAOI'er (monoaminoxidasehæmmere)
- svær leversygdom
- børn (under 6 år).

Der er tilføjet en advarsel i pkt. 4.4 i produktresuméet vedrørende risikoen for QT-forlængelse.

Pkt. 4.5 i produktresuméet vedrørende lægemiddelinteraktioner er blevet revideret på grundlag af en gennemgang af den nyeste tilgængelige litteratur.

Med hensyn til fertilitet, graviditet og amning er pkt. 4.6 i produktresuméet blevet opdateret på basis af den gennemgang og analyse af alle tilgængelige oplysninger, som indehaverne af markedsføringstilladelse fremlagde, herunder litteratur, samt data fra indehavernes globale sikkerhedsdatabase fremkommet efter markedsføring. Amitriptylin anbefales ikke under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt og da kun efter omhyggelig overvejelse af benefit/risk-forholdet.

Indehaverne af markedsføringstilladelse har foretaget en analyse af deres databaser og overvejet alle tilgængelige oplysninger i litteraturen, herunder klassiske lærebøger som f.eks. Martindale (Martindale 2014), for at begrunde inklusionen af bivirkninger, for hvilke der er en rimelig mulighed for årsagssammenhæng. Desuden er pkt. 4.9 i produktresuméet vedrørende behandling af overdosering blevet strømlinet.

Pkt. 5.1 er blevet revideret, så det omfatter en kort faktuel beskrivelse af virkningsmekanismen, og pkt. 5.2 er blevet opdateret, så det omfatter data, der understøtter de farmakokinetiske egenskaber, især ved den parenterale formulering.

Sluttelig er pkt. 5.3 vedrørende prækliniske sikkerhedsdata blevet ændret i overensstemmelse med de nyeste og mest relevante oplysninger fra litteraturen, så det afspejler den nyeste viden med hensyn til hjertetoksicitet, genotoksisk potentiale, embryotoksicitet og indvirkning på fertilitet.

Etikettering

De foretagne ændringer af produktresuméet blev konsekvent afspejlet i etiketteringen, hvor det var relevant, dog blev de fleste punkter overladt til national udarbejdelse.

Indlægsseddel

Indlægssedlen blev ændret i overensstemmelse med de foreslåede ændringer af produktresuméet.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Udtalelsen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Formålet med henvisningen var at harmonisere produktinformationen.
- Den produktinformation, der er foreslået af indehaverne af markedsføringstilladelse, er vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og de videnskabelige drøftelser i udvalget.
- Udvalget behandlede indbringelsen i medfør af artikel 30 i direktiv 2001/83/EF.
- Udvalget behandlede de divergenser, der er konstateret i anmeldelsen vedrørende Saroten og relaterede navne, samt de øvrige punkter i produktinformationen.
- Udvalget gennemgik samtlige data, som indehaverne af markedsføringstilladelse havde fremlagt, samt den relevante tilgængelige litteratur i forbindelse med den foreslåede harmonisering af produktinformationen, og CHMP anbefalede ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse, idet produktinformationen er fastlagt i bilag III for Saroten og relaterede navne (se bilag I).

CHMP konkluderede følgelig, at benefit/risk-forholdet for Saroten og relaterede navne fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer af produktinformationen gennemføres.