

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Amitriptyline is een bekend tricyclisch antidepressivum met een vastgesteld werkingsmechanisme en gebruik (Brunton 2011). Amitriptyline is een tertiaire amine die primair werkt als serotonine-norepinefrine-heropnameremmer. De belangrijkste metaboliet ervan, nortriptyline, is een krachtiger en selectievere norepinefrine-heropnameremmer, hoewel deze de opname van serotonine nog steeds blokkeert. Amitriptyline heeft krachtige anticholinerge, antihistaminerge en sedatieve eigenschappen en het versterkt de effecten van catecholaminen.

Amitriptyline werd in 1961 voor het eerst goedgekeurd door de VS. In de EU wordt het oorspronkelijke product voor amitriptyline in de handel gebracht als Saroten (en verwante namen, waaronder Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex en Redomex Diffucaps). Het is in de volgende lidstaten goedgekeurd: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO en SE. Andere producten die amitriptyline bevatten zijn in de EU ook goedgekeurd onder andere merknamen. Amitriptyline is wereldwijd goedgekeurd in meer dan 56 landen.

Saroten is verkrijgbaar voor oraal gebruik in filmomhulde tabletten en capsules en tabletten met gereguleerde afgifte, met sterkten van 10, 25, 50 en 75 mg. Het is ook verkrijgbaar als oplossing voor injectie (2 ml, 50 mg).

Als onderdeel van de beoordeling van een eerdere PSUR-procedure voor amitriptyline (PSUSA/0000168/201501) heeft de leidende lidstaat, Griekenland, geconcludeerd dat de productinformatie voor het oorspronkelijke product Saroten in de hele EU moet worden geharmoniseerd. De SPC's die momenteel in de EU-lidstaten zijn goedgekeurd, verschillen significant wat betreft de goedgekeurde indicaties, de dosering en de aanbevelingen voor gebruik.

Vanwege de uiteenlopende beslissingen die de lidstaten op nationaal niveau hebben genomen met betrekking tot de toelating van producten die amitriptyline bevatten, stelde Griekenland het Europees Geneesmiddelenbureau op 17 december 2015 derhalve in kennis van een verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG voor Saroten en verwante namen, om de verschillen tussen de nationaal goedgekeurde SPC's voor de bovengenoemde producten weg te nemen en zo deze SPC's in de hele EU te harmoniseren.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

Therapeutische indicaties

Amitriptyline is een gevestigd product dat algemeen wordt gebruikt als antidepressivum. Rekening houdend met de huidige behandelingsrichtlijnen en recente systematische beoordelingen die in de literatuur zijn gepubliceerd, onderschreef CHMP een indicatie voor amitriptyline voor de behandeling van zware depressieve stoornis bij volwassenen.

Hoewel het CHMP niet instemde met het gebruik van amitriptyline in een brede indicatie bij chronische pijn, werd het gebruik van amitriptyline voor de behandeling van neuropathische pijn bij volwassenen onderbouwd geacht door recente systematische beoordelingen en meta-analyse van farmacologische behandelingen voor deze aandoening. Anderzijds werd het door de vergunninghouder aangevoerde bewijs over het gebruik van amitriptyline bij niet-specifieke neuropathische aandoeningen zoals fantoompijn, neuropathie bij kanker en neuropathie bij hiv niet toereikend geacht om een specifieke indicatie voor deze pijncategorieën te ondersteunen. Daarnaast werd een afzonderlijke indicatie voor nociceptieve pijn niet door het CHMP

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

onderschreven vanwege het ontoereikende bewijs dat werd overgelegd in verband met rugpijn en viscerale pijn.

Bovendien concludeerde het CHMP dat een eerstelijnsbehandeling voor amitriptyline bij de profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn (CTTH) en migraine bij volwassenen werd ondersteund door het geheel van de gegevens dat door de vergunninghouders werd ingediend, hoewel geen specifieke indicatie voor fibromyalgie werd overeengekomen.

Tot slot werd het gebruik van amitriptyline voor enuresis nocturna bij kinderen op basis van de huidige aanbevelingen in nationale en internationale behandelingsrichtlijnen en de beschikbare literatuur beperkt tot derdelijnsbehandeling bij kinderen van 6 jaar en ouder wanneer organische pathologie, waaronder spina bifida en aanverwante aandoeningen, zijn uitgesloten en er geen respons is bereikt op alle andere niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandelingen, waaronder antispasmodica en vasopressine-gerelateerde producten.

Dosering

De vergunninghouders stelden geharmoniseerde doseringsaanbevelingen voor op basis van de doses die in klinische proeven zijn onderzocht en in overeenstemming met het geneesmiddelenaslagwerk Martindale (Martindale 2014). Het therapeutische effect treedt normaal gesproken na 2-4 weken toediening op.

Op basis van alle beschikbare gegevens is de aanbevolen dosis voor de behandeling van depressie bij volwassenen 50 mg per dag. Indien van toepassing, kan de dosis worden verhoogd met 25 mg om de week. De onderhoudsdosering is de laagste werkzame dosis en doses hoger dan 150 mg per dag worden niet aanbevolen.

Voor patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten met een cardiovasculaire aandoening wordt in het algemeen aanbevolen de behandeling te starten met het lagere dosisbereik zoals dat wordt aanbevolen voor volwassenen, aangezien deze populaties bijzonder vatbaar zijn voor de bekende bijwerkingen, met name cardiale toxiciteit. Voor deze patiëntenpopulatie wordt een aanvangsdosis aanbevolen van 10-25 mg, 's avonds in te nemen, en, hoewel de dosis afhankelijk van de respons en tolerantie van de individuele patiënt kan worden verhoogd, mogen doses hoger dan 100 mg enkel met voorzichtigheid worden gebruikt.

Op basis van de beschikbare klinische gegevens over parenterale toediening van amitriptyline aan depressieve patiënten alsook farmacokinetische parameters is de aanbevolen dosis 50-150 mg/dag, toegediend in 1 tot 3 ampullen per dag. De maximale dagdosis van 150 mg amitriptyline toegediend via injectie/infusie mag niet worden overschreden.

Voor de behandeling van pijn (neuropathische pijn, de profylactische behandeling van chronische spanningshoofdpijn en de profylactische behandeling van migraine) bij volwassenen zijn de doses voor volwassenen doorgaans lager dan bij depressie en zijn doses zelden hoger dan 100 mg. De behandeling moet worden gestart met een dosis van 10 mg vóór het slapen gaan en moet vervolgens worden getitreerd in stappen van 10-25 mg om de 3-7 dagen. In het algemeen moeten patiënten individueel worden getitreerd tot de dosis die toereikende analgesie biedt met verdraagbare bijwerkingen en in alle gevallen moet zo kort mogelijk de laagste werkzame dosis die nodig is om de symptomen te behandelen worden toegediend.

De aanbevolen aanvangsdosis voor de behandeling van pijn bij ouderen en bij patiënten met een cardiovasculaire aandoening is 10-25 mg, 's avonds in te nemen. Bij deze patiëntengroep dienen doses hoger dan 75 mg met voorzichtigheid te worden gebruikt. Aangezien de behandeling symptomatisch is moet deze bovendien gedurende een passende tijd worden voortgezet. Bij veel patiënten kan de behandeling van neuropathische pijn verschillende jaren duren. Het wordt

aanbevolen regelmatig een herbeoordeling uit te voeren om te bevestigen dat voortzetting van de behandeling nog steeds wenselijk is voor de patiënt.

Op basis van het geneesmiddelenaslagwerk Martindale (Martindale 2014) is de aanbevolen dosis voor enuresis nocturna 10-20 mg voor kinderen van 6 tot 10 jaar en 25-50 mg voor kinderen van 11 tot 17 jaar. Het is van groot belang dat de dosis geleidelijk wordt verhoogd. De doseringsschema's kunnen niet met elke verkrijgbare formulering/sterkte worden bereikt en voor een specifieke dosis moet worden gezocht naar de juiste formulering/sterkte. Daarnaast mag de behandeling niet langer dan drie maanden duren en moet er een ECG worden gemaakt voordat met de behandeling wordt gestart om lang-QT-syndroom uit te sluiten.

Overige rubrieken van de SPC

De vergunninghouders hebben de gegevens ter ondersteuning van contra-indicaties die zijn opgenomen in rubriek 4.3 van de SPC besproken en het CHMP stemde er op basis van de aangevoerde redenen mee in, deze gegevens voor de volgende contra-indicaties in de SPC te laten staan:

- overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen;
- recent myocardinfarct; enige mate van hartblok of hartritmestoornissen en coronaire hartziekte;
- gelijktijdige behandeling met MAOI's (monoamine-oxidaseremmers);
- ernstige leverziekte;
- bij kinderen jonger dan 6 jaar.

In rubriek 4.4 van de SPC werd een waarschuwing opgenomen over het risico op QT-verlenging.

Rubriek 4.5 van de SPC over geneesmiddelinteracties werd herzien op basis van een beoordeling van de meest recent beschikbare literatuur.

Rubriek 4.6 met betrekking tot vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding werd aangepast op basis van de beoordeling en analyse van alle beschikbare gegevens die vergunninghouders hebben ingediend, waaronder literatuur en gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen uit de wereldwijde veiligheidsdatabase van vergunninghouders. Amitriptyline wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap tenzij het gebruik ervan duidelijk noodzakelijk is. Het middel mag alleen worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de baten en risico's.

De vergunninghouders hebben een analyse van hun databases uitgevoerd en hebben gekeken naar alle beschikbare informatie in de literatuur, waaronder klassieke handboeken zoals Martindale (Martindale 2014), om de opname van bijwerkingen waarvoor ten minste een redelijke kans bestaat op een causaal verband, te rechtvaardigen. Daarnaast is rubriek 4.9 van de SPC, gericht op de behandeling van overdosering, gestroomlijnd.

In rubriek 5.1 werd een korte feitelijke beschrijving van het werkingsmechanisme opgenomen en rubriek 5.2 werd aangevuld met gegevens ter ondersteuning van de farmacokinetische eigenschappen, met name van de parenterale formulering, die zijn gepresenteerd en besproken.

Tot slot werd rubriek 5.3 over gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek op basis van de meest recente en relevante informatie uit de literatuur zodanig aangepast dat de huidige kennis over cardiale toxiciteit, genotoxisch potentieel, embryotoxiciteit en het effect op de vruchtbaarheid wordt weergegeven.

Etikettering

De in de SPC aangebrachte veranderingen kwamen, voor zover relevant, consistent tot uiting in de etikettering, hoewel de meeste rubrieken nog nationaal moeten worden geïmplementeerd.

Bijsluiter

De bijsluiter werd overeenkomstig de in de SPC aangebrachte veranderingen gewijzigd.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat:

- harmonisatie van de productinformatie de basis voor de verwijzing was;
- de productinformatie die de vergunninghouders voorstelden, is beoordeeld aan de hand van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het CHMP;
- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 30 van Richtlijn 2001/83/EG in acht heeft genomen;
- het CHMP de geïdentificeerde verschillen in de kennisgeving voor Saroten en verwante namen heeft bestudeerd, evenals de overige rubrieken van de productinformatie;
- het CHMP het geheel van de gegevens dat door de vergunninghouders is ingediend alsook relevante beschikbare literatuur ter ondersteuning van de voorgestelde harmonisatie van de productinformatie heeft beoordeeld, adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de productinformatie is weergegeven in bijlage III voor Saroten en verwante namen (zie bijlage I).

Als gevolg hiervan concludeerde het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Saroten en verwante namen gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.