

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Amitriptylin är ett välkänt tricykliskt antidepressivt medel med en fastställd verkningsmekanism och användning (Brunton 2011). Amitriptylin är en tertiär amin som främst verkar som en serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare. Dess främsta metabolit, nortriptylin, är en mer potent och selektiv noradrenalinåterupptagshämmare, även om den fortfarande blockerar serotoninåterupptaget. Amitriptylin har potenta antikolinerga, antihistaminerga och sedativa egenskaper och förstärker effekterna av katekolaminer.

Amitriptylin godkändes först av USA 1961. I EU marknadsförs originalprodukten för amitriptylin som Saroten (och associerade namn såsom Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex och Redomex Diffucaps). Det är godkänt i följande medlemsstater: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO och SE. Andra amitriptylin-innehållande läkemedel är också godkända under olika varumärkesnamn i EU. Amitriptylin är godkänt över hela världen i mer än 56 länder.

Saroten finns för oral användning i filmdragerade tabletter och i kapslar och tabletter med modifierad frisättning, med styrkorna 10, 25, 50 och 75 mg. Det finns dessutom som en injektionsvätska, lösning (2 ml, 50 mg).

Som del av bedömningen av ett tidigare PSUR-förfarande för amitriptylin (PSUSA/0000168/201501) fann den ledande medlemsstaten, Grekland, att produktinformationen för originalprodukten Saroten behöver harmoniseras inom EU. Den nuvarande produktresumén som är godkänd i EU:s medlemsstater innehåller stora skillnader vad gäller godkända indikationer, dosering och rekommendationer för användning.

Till följd av de olika nationella beslut som medlemsstaterna fattat vad gäller godkännandet av amitriptylin-innehållande läkemedel lämnade Grekland in en anmälan till myndigheten den 17 december 2015 om hänskjutning enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG för Saroten och associerade namn, för att åtgärda skillnader mellan de nationellt godkända produktresuméerna för ovanstående läkemedel och därigenom harmonisera de olika produktresuméerna inom EU.

Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Terapeutiska indikationer

Amitriptylin är en väletablerad produkt med långvarig användning som antidepressivt medel. Efter att ha beaktat de nuvarande behandlingsriktlinjerna och aktuella systematiska granskningar som publicerats i litteraturen godkände CHMP en indikation för amitriptylin vid behandlingen av egentlig depression hos vuxna.

Även om CHMP inte godkände användningen av amitriptylin i en bred indikation vid kronisk smärta, ansågs aktuella systematiska granskningar och metaanalys av läkemedelsbehandlingar av denna sjukdom stödja användningen av amitriptylin vid behandling av neuropatisk smärta hos vuxna. Bevisen från innehavaren av godkännande för försäljning om användningen av amitriptylin vid icke-specifika neuropatiska tillstånd såsom fantomsmärta, cancerneuropati och hiv-neuropati ansågs å andra sidan inte vara tillräckliga för att stödja en specifik indikation i dessa smärtekategorier. Vidare godkände inte CHMP en separat indikation vid nociceptiv smärta på grund av de otillräckliga bevis som lämnats in vad gäller ryggsmärta och visceral smärta.

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

Dessutom fann CHMP att de samlade uppgifterna från innehavarna av godkännande för försäljning gav stöd åt första linjens behandling med amitriptylin vid profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp (kronisk HST) och migrän hos vuxna, även om man inte enades om en specifik indikation vid fibromyalgi.

Baserat på nuvarande rekommendationer i nationella och internationella behandlingsriktlinjer och den tillgängliga litteraturen begränsades slutligen användningen av amitriptylin för nattlig enures hos barn till tredje linjens behandling av barn från 6 års ålder när organisk patologi, inklusive spina bifida och tillhörande störningar, har uteslutits och inget svar har uppnåtts på alla andra behandlingar med och utan läkemedel, inräknat antispasmodika och vasopressin-relaterade produkter.

Dosering

Innehavarna av godkännande för försäljning föreslog harmoniserade doseringsrekommendationer grundat på de doser som studerats i kliniska prövningar och i enlighet med referensboken Martindale (Martindale 2014). Behandlingseffekten ses vanligtvis efter 2–4 veckors administrering.

Efter granskning av alla tillgängliga data är de rekommenderade doserna för behandling av depression hos vuxna 50 mg om dagen. Vid behov kan dosen ökas med 25 mg varannan vecka. Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen och doser över 150 mg om dagen rekommenderas inte.

För äldre patienter över 65 år och patienter med kardiovaskulär sjukdom rekommenderas generellt att behandlingen inleds vid det lägre dosintervall som rekommenderas för vuxna, eftersom dessa populationer är särskilt känsliga för de kända biverkningarna och särskilt för kardiotoxicitet. En startdos på 10–25 mg på kvällen rekommenderas för denna patientpopulation och även om dosen kan höjas beroende på det enskilda patientsvaret och tolerabiliteten, ska doser över 100 mg användas med försiktighet.

Utifrån de tillgängliga kliniska uppgifterna om parenteral administrering av amitriptylin för deprimerade patienter och om farmakokinetiska parametrar är den rekommenderade dosen 50–150 mg/dag, administrerat i 1 till 3 ampuller om dagen. En högsta daglig dos på 150 mg amitriptylin administrerat genom injektion/infusion får inte överskridas.

Vid behandling av smärta (neuropatisk smärta, profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp och profylaktisk behandling av migrän) är doserna för vuxna i allmänhet lägre än vid depression. Doserna överskrider sällan 100 mg. Administreringen ska inledas med 10 mg vid sänggåendet och därefter titreras i steg på 10–25 mg var tredje till sjunde dag. I allmänhet ska patienterna titreras individuellt till den dos som ger tillräcklig analgesi med tolererbara biverkningar, och under alla omständigheter ska lägsta effektiva dos användas under den kortaste tid som krävs för att behandla symtomen.

Rekommenderad startdos för behandling av smärta hos äldre och patienter med kardiovaskulär sjukdom är 10 mg till 25 mg på kvällen. I denna patientpopulation ska doser över 75 mg användas med försiktighet. Eftersom behandlingen är symtomatisk ska den dessutom pågå under en lämplig tidsperiod. Hos många patienter kan behandling för neuropatisk smärta behövas under flera år. Regelbunden förnyad bedömning rekommenderas för att bekräfta att fortsatt behandling fortfarande är det lämpliga för patienten.

Baserat på läkemedelsreferensen Martindale (Martindale 2014) är den rekommenderade dosen för nattlig enures 10 mg till 20 mg för barn i åldern 6 till 10 år och 25 mg till 50 mg för barn i åldern 11 till 17 år. Det är mycket viktigt att dosen ökas gradvis. Doseringsschemat kan inte uppnås med varje tillgänglig beredning/styrka och en lämplig beredning/styrka ska eftersträvas för en specifik dos. Dessutom får inte behandlingstiden överskrida 3 månader och EKG ska utföras innan behandling inleds för att utesluta långt QT-syndrom.

Övriga avsnitt av produktresumén

Innehavarna av godkännande för försäljning diskuterade uppgifterna till stöd för kontraindikationer i avsnitt 4.3 i produktresumén och deras motivering för att behålla dem i produktresumén godkändes av CHMP som följer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Alla grader av hjärtblock eller störningar av hjärtrytm och kransartärinsufficiens.
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare)
- Svår leversjukdom.
- Hos barn under 6 år.

En varning tillades i avsnitt 4.4 i produktresumén om risken för QT-förlängning.

Avsnitt 4.5 i produktresumén om läkemedelsinteraktioner ändrades baserat på en översyn av den senast tillgängliga litteraturen.

Vad gäller fertilitet, graviditet och amning uppdaterades avsnitt 4.6 i produktresumén utifrån den översyn och analys av alla tillgängliga data som lämnades in av innehavarna av godkännande för försäljning, inräknat litteratur och data efter godkännande för försäljning från den globala säkerhetsdatabasen till innehavaren av godkännande för försäljning. Amitriptylin rekommenderas inte under graviditeten om inte absolut nödvändigt och endast efter noga övervägande av nytta-riskförhållandet.

Innehavarna av godkännande för försäljning har utfört en analys av sina databaser och övervägt all tillgänglig information i litteraturen, inräknat klassiska läroböcker såsom Martindale (Martindale 2014), för att motivera införandet av biverkningar för vilka ett orsakssamband åtminstone är en rimlig möjlighet. Dessutom har avsnitt 4.9 i produktresumén stramats upp, som är inriktat på hanteringen av överdoseringar.

Avsnitt 5.1 har ändrats för att inkludera en kortfattad faktisk beskrivning av verkningsmekanismen och avsnitt 5.2 har uppdaterats med data till stöd för de farmakokinetiska egenskaperna; i synnerhet har den parenterala beredningen presenterats och diskuterats.

Slutligen har avsnitt 5.3 om prekliniska säkerhetsuppgifter modifierats i enlighet med den senaste och mest relevanta informationen från litteraturen för att återge det aktuella kunskapsläget om kardiotoxicitet, genotoxisk potential, embryotoxicitet och effekt på fertiliteten.

Märkning

Ändringar som infördes i produktresumén återgavs i relevanta fall genomgående i märkningen, men de flesta avsnitt har lämnats orörda för nationell anpassning.

Bipacksedel

Bipacksedeln ändrades i enlighet med de ändringar som gjorts i produktresumén.

Skäl till CHMP:s yttrande

Skälen är följande:

- Hänskjutningen gällde harmonisering av produktinformationen.
- Produktresumén som föreslogs av innehavarna av godkännande för försäljning har bedömts baserat på den inlämnade dokumentationen och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén.

- Kommittén har beaktat hänskjutningen enligt artikel 30 i direktiv 2001/83/EG.
- Kommittén har beaktat de avvikelser som identifierats i anmälan för Saroten och associerade namn, liksom de återstående avsnitten i produktresumén.
- Kommittén granskade samtliga data som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning liksom relevant tillgänglig litteratur till stöd för den föreslagna harmoniseringen av produktinformationen. CHMP rekommenderade ändring av villkoren för godkännande för försäljning, för vilken produktinformationen återfinns i bilaga III till Saroten och associerade namn (se bilaga I).

Till följd av detta drog CHMP slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Saroten och associerade namn är fortsatt gynnsamt, förutsatt att de avtalade ändringarna införs i produktinformationen.