

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Amitriptylin ist ein gut bekanntes trizyklisches Antidepressivum mit bekanntem Wirkmechanismus und bewährter Anwendung (Brunton 2011)¹. Bei Amitriptylin handelt es sich um ein tertiäres Amin, das hauptsächlich als Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer wirkt. Sein Hauptmetabolit, Nortriptylin, ist ein stärkerer, selektiver Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, obwohl er auch noch die Serotonin-Wiederaufnahme hemmt. Amitriptylin hat starke anticholinerge, antihistaminerge und sedative Eigenschaften und verstärkt die Wirkungen von Katecholaminen.

Amitriptylin erhielt seine erste Zulassung 1961 in den USA. In der EU ist das Originalpräparat von Amitriptylin unter der Bezeichnung Saroten (und zugehörige Bezeichnungen, einschließlich Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex und Redomex Diffucaps) im Verkehr. Es ist in den folgenden Mitgliedstaaten zugelassen: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO und SE. Andere Amitriptylin-haltige Arzneimittel sind auch unter anderen Handelsnamen in der EU zugelassen. Amitriptylin ist weltweit in mehr als 56 Ländern zugelassen.

Saroten ist zum Einnehmen als Filmtabletten sowie als Kapseln und Tabletten mit modifizierter Freisetzung in den Stärken 10 mg, 25 mg, 50 mg und 75 mg erhältlich. Es ist zudem als Injektionslösung (2 ml, 50 mg) erhältlich.

Als Teil der Beurteilung eines vorherigen PSUR-Verfahrens für Amitriptylin (PSUSA/0000168/201501) stellte der federführende Mitgliedstaat, Griechenland, den Bedarf für eine Harmonisierung der Produktinformationen für das Originalpräparat Saroten in der gesamten EU fest. Die derzeit in den EU-Mitgliedstaaten zugelassenen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels unterscheiden sich deutlich in Bezug auf die zugelassenen Anwendungsgebiete, die Dosierung und die Anwendungsempfehlungen.

Aufgrund der voneinander abweichenden nationalen Entscheidungen der Mitgliedstaaten bezüglich der Zulassung Amitriptylin-haltiger Arzneimittel setzte Griechenland die Agentur am 17. Dezember 2015 von einem offiziellen Befassungsverfahren gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG für Saroten und zugehörige Bezeichnungen in Kenntnis, um Abweichungen zwischen den national genehmigten Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels zu beseitigen und so die voneinander abweichenden Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels in der gesamten EU zu harmonisieren.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Anwendungsgebiete

Amitriptylin ist ein bewährtes Arzneimittel mit langjähriger Anwendung als Antidepressivum. Unter Berücksichtigung der derzeitigen Behandlungsrichtlinien und aktuellen systematischen Überprüfungen in der veröffentlichten Literatur befürwortete der CHMP für Amitriptylin das Anwendungsgebiet der Behandlung von Major Depression bei Erwachsenen.

Obwohl der CHMP der Anwendung von Amitriptylin in einem breiten Anwendungsgebiet bei chronischen Schmerzen nicht zustimmte, war man der Auffassung, dass die Anwendung von Amitriptylin bei der Behandlung neuropathischer Schmerzen bei Erwachsenen durch aktuelle systematische Überprüfungen und eine Meta-Analyse pharmakologischer Behandlungen dieser Krankheit unterstützt wird. Andererseits erachtete man die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegte Evidenz zur Anwendung von Amitriptylin bei nicht-spezifischen

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

neuropathischen Erkrankungen, wie etwa bei Phantomschmerzen, Neuropathie bei Krebs und HIV-assoziiierter Neuropathie, nicht als angemessen, um ein spezifisches Anwendungsgebiet in diesen Schmerzkategorien zu unterstützen. Außerdem stimmte der CHMP einem separaten Anwendungsgebiet bei nozizeptivem Schmerz aufgrund von unzureichender Evidenz in Bezug auf Rückenschmerzen und Viszeralschmerzen nicht zu.

Darüber hinaus kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Gesamtheit der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten eine Erstlinientherapie mit Amitriptylin zur Prophylaxe von Spannungskopfschmerzen (SKS) und Migräne bei Erwachsenen unterstützt, obwohl einem spezifischen Anwendungsgebiet bei Fibromyalgie nicht zugestimmt wurde.

Abschließend wurde die Anwendung von Amitriptylin bei Enuresis nocturna bei Kindern auf Grundlage der aktuellen Empfehlungen nationaler und internationaler Behandlungsrichtlinien und der verfügbaren Literatur auf eine Drittlinientherapie bei Kindern im Alter von 6 Jahren und älter beschränkt, wenn eine organische Pathologie, einschließlich Spina bifida und im Zusammenhang stehende Erkrankungen, ausgeschlossen wurden und auf andere nicht-medikamentöse und medikamentöse Behandlungen, einschließlich Antispasmodika und mit Vasopressin verwandte Arzneimittel, nicht angesprochen wurde.

Dosierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug harmonisierte Dosierungsempfehlungen auf Grundlage der Dosen, die in klinischen Prüfungen untersucht wurden, sowie gemäß dem Arzneibuch Martindale (Martindale 2014) vor. Die therapeutische Wirkung ist normalerweise nach 2-4 Wochen der Verabreichung sichtbar.

Gemäß der Überprüfung aller verfügbaren Daten beträgt die empfohlene Dosis für die Behandlung von Depression bei Erwachsenen 50 mg täglich. Falls erforderlich, kann die Dosis alle zwei Wochen um 25 mg erhöht werden. Die Erhaltungsdosis ist die niedrigste wirksame Dosis, und Dosen von über 150 mg werden nicht empfohlen.

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren und bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen wird im Allgemeinen empfohlen, die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis als für Erwachsene empfohlen zu beginnen, da diese Bevölkerungsgruppen besonders anfällig für die bekannten Nebenwirkungen und insbesondere für kardiale Toxizität sind. Eine Anfangsdosis von 10-25 mg am Abend wird für diese Patientenpopulation empfohlen. Obwohl die Dosis je nach individuellem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit erhöht werden kann, sollten Dosen von mehr als 100 mg mit Vorsicht angewendet werden.

Auf Grundlage der verfügbaren klinischen Daten zur parenteralen Verabreichung von Amitriptylin an depressive Patienten sowie der pharmakokinetischen Parameter beträgt die empfohlene Dosis 50-150 mg/Tag, verabreicht in 1 bis 3 Ampullen täglich. Eine Tageshöchstdosis von 150 mg Amitriptylin, verabreicht als Injektion/Infusion, sollte nicht überschritten werden.

Zur Behandlung von Schmerzen (neuropathische Schmerzen, Prophylaxe chronischer Spannungskopfschmerzen und Prophylaxe von Migräne) bei Erwachsenen sind die Dosen im Allgemeinen niedriger als bei Depression, wobei die Dosen selten 100 mg überschreiten. Die Dosierung sollte mit 10 mg vor dem Schlafengehen begonnen und danach in Erhöhungen um 10-25 mg alle 3-7 Tage gesteigert werden. Im Allgemeinen sollte die Dosis der Patienten individuell bis zu der Dosis, die eine angemessene Schmerzlinderung bei tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen erreicht, titriert werden und in allen Fällen sollte die niedrigste wirksame Dosis über den kürzest möglichen Zeitraum, der zur Behandlung der Symptome erforderlich ist, angewendet werden.

Die empfohlene Anfangsdosis zur Behandlung von Schmerzen bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen beträgt 10 mg bis 25 mg am Abend. In dieser Patientenpopulation sollten Dosen von mehr als 75 mg mit Vorsicht angewendet werden. Da die Behandlung symptomatisch ist, sollte sie darüber hinaus über eine angemessene Zeitdauer fortgesetzt werden. Bei vielen Patienten kann eine Therapie neuropathischer Schmerzen über mehrere Jahre erforderlich sein. Es werden regelmäßige Beurteilungen empfohlen, um zu bestätigen, dass eine Fortsetzung der Behandlung für den Patienten angemessen ist.

Auf Grundlage des Arzneibuchs Martindale (Martindale 2014) beträgt die empfohlene Dosis bei Enuresis nocturna 10 mg bis 20 mg bei Kindern im Alter von 6 bis 10 Jahren und 25 mg bis 50 mg bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 11 bis 17 Jahren. Es ist von höchster Wichtigkeit, die Dosis schrittweise zu erhöhen. Die Dosierungsschemata können nicht mit jeder verfügbaren Formulierung/Stärke erzielt werden und es sollte eine passende Formulierung/Stärke für die spezifische Dosis ausgewählt werden. Darüber hinaus sollte eine Behandlungsdauer von 3 Monaten nicht überschritten werden und vor Beginn der Behandlung sollte ein EKG durchgeführt werden, um ein Long-QT-Syndrom auszuschließen.

Weitere Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Die Daten zur Unterstützung der Gegenanzeigen in Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurden von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörtert, und der CHMP stimmte der Begründung für deren Beibehaltung in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für folgende zu:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile;
- kürzlicher Myokardinfarkt. Alle Grade von Herzblock oder Herz-Rhythmus-Störungen und Koronararterieninsuffizienz;
- gleichzeitige Behandlung mit MAO-Hemmern (Monoaminoxidase-Hemmern);
- schwere Lebererkrankung;
- bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren.

In Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde ein Warnhinweis zum Risiko für eine Verlängerung der QT-Zeit aufgenommen.

Abschnitt 4.5 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Wechselwirkungen) wurde auf Grundlage einer Überprüfung der neuesten verfügbaren Literatur überarbeitet.

Abschnitt 4.6 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) wurde auf Grundlage der Überprüfung und Analyse aller verfügbaren Daten, die von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegt wurden, einschließlich Literatur und nach der Markteinführung gesammelter Daten aus der globalen Sicherheitsdatenbank des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, aktualisiert. Amitriptylin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, sofern dies nicht eindeutig erforderlich ist und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führten eine Analyse ihrer Datenbanken durch und berücksichtigten alle verfügbaren Informationen aus der Literatur, einschließlich klassischer Leitfäden, wie etwa Martindale (Martindale 2014), um die Aufnahme unerwünschter Arzneimittelwirkungen, bei denen ein Kausalzusammenhang zumindest eine realistische Möglichkeit ist, zu rechtfertigen. Darüber hinaus wurde Abschnitt 4.9 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, der sich mit der Behandlung von Überdosierungen befasst, optimiert.

Abschnitt 5.1 wurde überarbeitet, wobei eine kurze faktische Darstellung des Wirkmechanismus aufgenommen wurde, und in Abschnitt 5.2 wurden Daten zur Unterstützung der

pharmakokinetischen Eigenschaften hinzugefügt, insbesondere jene der parenteralen Formulierung wurden dargelegt und erörtert.

Abschließend wurde Abschnitt 5.3 zu den präklinischen Sicherheitsdaten gemäß den aktuellsten und relevantesten Informationen aus der Literatur geändert, um den derzeitigen Kenntnisstand im Hinblick auf kardiale Toxizität, genotoxisches Potenzial, Embryotoxizität und Auswirkungen auf die Fertilität widerzuspiegeln.

Etikettierung

Die an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vorgenommenen Änderungen wurden in der Etikettierung durchgängig widerspiegelt, wo dies relevant ist; die meisten Abschnitte wurden jedoch zum Zwecke der nationalen Vervollständigung unverändert gelassen.

Packungsbeilage

Die Packungsbeilage wurde in Einklang mit den vorgeschlagenen Änderungen an der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand der Befassung war die Harmonisierung der Produktinformationen.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgeschlagenen Produktinformationen wurden auf der Grundlage der eingereichten Unterlagen und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss bewertet.
- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss berücksichtigte die in der Benachrichtigung für Saroten und zugehörige Bezeichnungen ermittelten Abweichungen sowie die verbleibenden Abschnitte der Produktinformationen.
- Der Ausschuss prüfte die Gesamtheit der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Daten sowie die verfügbare relevante Literatur zur Stützung der vorgeschlagenen Harmonisierung der Produktinformation – empfahl der CHMP die Änderungen der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die in Anhang III die Produktinformation für Saroten und zugehörige Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind.

Daher gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Saroten und zugehörigen Bezeichnungen, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen, weiterhin positiv ist.