

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Amitriptüliin on laialdaselt tuntud tritsükliline antidepressant, millel on kindlaskujunenud toimemehhanism ja kasutusala (Brunton 2011). Tegemist on tertsiaarse amiiniga, mis toimib põhiliselt serotoniini ja norepinefriini tagasihaarde inhibiitorina. Selle peamine metaboliit nortriptüliin on tugevatoimelisem selektiivne norepinefriini tagasihaarde inhibiitor, ehkki see blokeerib siiski ka serotoniini tagasihaaret. Amitriptüliinil on tugevad antikolinergilised, antihistamiinsed ja sedatiivsed toimed ning see potentseerib katehhoolamiinide toimet.

Amitriptüliin kiideti esimest korda heaks USAs 1961. aastal. ELis turustatakse amitriptüliini originaalravimina nimetuse Saroten all (ja seonduvad nimetused, sh Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex ja Redomex Diffucaps). Saroten on saanud müügiloa Norras ja järgmistes liikmesriikides: Austria, Belgia, Küpros, Taani, Saksamaa, Eesti, Kreeka, Luksemburg, Madalmaad ja Rootsi. ELis on müügiluba ka muudel amitriptüliini sisaldavatel ravimitel eri kaubanduslike nimetuste all. Amitriptüliinil on müügiluba enam kui 56 riigis üle maailma.

Saroteni turustatakse suukaudsete õhukese polümeerikatttega tablettidena ning toimeainet modifitseeritult vabastavate kapslite ja tablettidena annustes 10, 25, 50 ja 75 mg. Samuti turustatakse seda süstelahusena (2 ml, 50 mg).

Ühe varasema amitriptüliinile keskendunud perioodilise ohutusuaruande menetluse (PSUSA/0000168/201501) hindamisel leidis juhtliikmesriik Kreeka, et originaalravimi Saroten ravimiteavet tuleks kogu ELis ühtlustada. ELi liikmesriikides heaks kiidetud kehtivates ravimi omaduste kokkuvõtetes on olulisi erinevusi näidustuste, annustamise ja kasutussoovituste osas.

Arvestades liikmesriikide tehtud erinevaid riiklikke otsuseid amitriptüliini sisaldavatele ravimitele müügilubade andmisel, teavitas Kreeka Euroopa Ravimiametit 17. detsembril 2015 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohasest esildismenetlusest Saroteni ja sarnaste nimetuste kohta eesmärgiga lahendada erisused liikmesriikides heaks kiidetud ravimi omaduste kokkuvõtetes Saroteni kohta ja seega ühtlustada ravimi omaduste kokkuvõtteid kõikjal ELis.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Näidustused

Amitriptüliin on hästi teada profiiliga ravim, mis on antidepressandina kasutusel olnud juba pikka aega. Võttes arvesse kehtivaid ravijuhendeid ja hiljuti kirjandusväljaannetes avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, kiitis inimravimite komitee näidustusena heaks amitriptüliini kasutamise raske depressiooni raviks täiskasvanutel.

Kuigi inimravimite komitee ei kiitnud heaks üldist kroonilise valu ravi hõlmavat näidustust, leiti, et amitriptüliini kasutamist neuropaatilise valu raviks täiskasvanutel tõendavad hiljutised süstemaatilised ülevaated ja neuropaatilise valu farmakoloogilise ravi metaanalüüsid. Teisalt ei peetud müügiloa hoidja esitatud tõendeid amitriptüliini kasutamise kohta mittespetsiifiliste neuropaatiliste seisundite, näiteks fantoomvalu ning vähist ja HIVst põhjustatud neuropaatia korral piisavaks, et kinnitada konkreetne näidustus nendes valukategooriates. Peale selle ei kiitnud inimravimite komitee heaks eraldi näidustust notsitseptiivse valu jaoks, kuna selja- ja vistseraalse valu kohta esitatud tõendeid ei peetud piisavaks.

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

Ühtlasi järeldas inimravimite komitee, et müügiloo hoidjate esitatud andmekogum tervikuna toetas amitriptüliini kasutamist esmavaliku ravina kroonilise pingepeavalu ja migreeni ennetavaks raviks täiskasvanutel, ehkki eraldi näidustust fibromüalgia jaoks vajalikuks ei peetud.

Võttes arvesse riigi ja rahvusvahelisel tasandil avaldatud ravijuhendites ja kirjandusväljaannetes esitatud soovitusi, muudeti amitriptüliini näidustust laste öise uriinipidamatuse korral nii, et see piirduks üksnes kolmanda valiku raviga vähemalt 6-aastastel lastel, kui välistatud on organite patoloogia, sh seljaajusong ja muud seonduvad häired, ning kui muu mittefarmakoloogiline või medikamentaalne ravi, sh antispasmodikumid või vasopressiinil põhinevad ravimid ei ole aidanud.

Annustamine

Müügiloo hoidjad pakkusid välja ühtlustatud annustamissoovitused lähtuvalt kliinilistes uuringutes uuritud annustest ja Martindale'i farmakopöast (Martindale 2014). Ravitoime ilmneb tavaliselt pärast 2–4 nädalat ravimi manustamist.

Kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamise tulemusena on soovituslik annus depressiooni raviks täiskasvanutel 50 mg ööpäevas. Vajaduse korral võib annust üle nädala suurendada 25 mg võrra. Säilitav annus on minimaalne efektiivne annus ning annust 150 mg ööpäevas ei soovitata ületada.

Üle 65-aastastel eakatel patsientidel ja südame-veresoonkonna haigustega patsientidel soovitatakse ravi alustada väiksemas annusevahemikus kui täiskasvanutel, kuna need patsiendirühmad on eriti vastuvõtlikud teadaolevatele kõrvaltoimetele, eelkõige kardiotoksilisusele. Sellel patsiendirühmal soovitatakse ravi alustada annusega 10–25 mg manustatuna öhtuti ja ehkki annust võidakse vastavalt individuaalsele ravitoimele ja talutavusele suurendada, tuleks 100 mg ületavaid annuseid kasutada ettevaatusega.

Võttes arvesse kättesaadavaid kliinilisi andmeid amitriptüliini parenteraalse manustamise kohta depressiooniga patsientidel ja ka farmakokineetilisi omadusi, on soovituslik annus 50–150 mg ööpäevas, manustatuna 1–3 ampullina ööpäeva jooksul. Süstimise/infusiooni teel manustatava amitriptüliini maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 150 mg.

Valu raviks (neuropaatilise valu ravi, kroonilise pingepeavalu ja migreeni ennetav ravi) täiskasvanutele määratud annused on tavaliselt väiksemad kui depressiooni korral – üldjuhul ei ületa annus 100 mg. Ravi tuleks alustada annusest 10 mg manustatuna magamamineku ajal ning suurendada seda iga 3–7 päeva tagant 10–25 mg võrra. Üldiselt peaks annuse tiitrimine olema individuaalne vastavalt patsiendil avalduvale analgeetilisele toimele ja kõrvaltoimete talutavusele ning igal juhul tuleks kasutada minimaalset efektiivset annust lühima sümptomite raviks vajaliku aja jooksul.

Eakatel ja südame-veresoonkonna haigustega patsientidel on soovituslik algannus valu raviks 10–25 mg manustatuna öhtul. Selles patsiendirühmas tuleks 75 mg ületavaid annuseid kasutada ettevaatusega. Kuna tegemist on sümptomaatilise raviga, tuleks ravi piisava ajavahemiku jooksul jätkata. Paljud patsiendid vajavad neuropaatilise valu vastu ravi mitme aasta vältel. Ravi jätkamise vajadust tuleks igal patsiendil korrapäraselt hinnata.

Martindale'i farmakopöa (Martindale 2014) kohaselt on soovituslik annus öise uriinipidamatuse korral 6–10-aastastel lastel 10–20 mg ja 11–17-aastastel lastel 25–50 mg. Kõige olulisem on suurendada annust järk-järgult. Neid annustamisskeeme ei ole võimalik saavutada kõikide turustatavate ravimvormide/tugevuste korral ja konkreetse annuse jaoks tuleks leida sobiv ravimvorm/tugevus. Peale selle ei tohiks ravi kesta kauem kui kolm kuud ning enne ravi alustamist tuleks teha EKG, et välistada pika QT-intervalli sündroom.

Ravimi omaduste kokkuvõtte muud lõigud

Müügiloo hoidjad arutasid ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.3 esitatud vastunäidustusi tõendavaid andmeid ning inimravimite komitee otsustas põhjenduste alusel alles jätta järgmised vastunäidustused:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi mis tahes abiaine suhtes;
- hiljutine müokardiinfarkt;
- ükskõik millise raskusastmega kardiaalne blokaad või südamerütmihäired ja koronaararterite puudulikkus;
- samaaegne ravi monoamiinoksüdaasi inhibiitoritega (MAOI);
- raske maksahaigus;
- kasutamine alla 6-aastastel lastel.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 lisati hoiatus QT-intervalli pikenemise riski kohta.

Ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.5 koostoimete kohta vaadati läbi uusimate kirjandusväljaannete andmete läbivaatuse alusel.

Viljakuse, raseduse ja imetamise suhtes ajakohastati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.6, võttes arvesse müügiloo hoidjate esitatud kõikide kättesaadavate andmete läbivaatust ja analüüsi, sh andmed kirjandusväljaannetest ja müügiloo väljastamise järgsest tegevusest müügiloo hoidjate üldise ohutusandmebaasi põhjal. Rasedatel ei ole soovitatav amitriptüliini kasutada, välja arvatud juhul, kui selleks on tungiv vajadus, ja üksnes pärast hoolikat kasulikkuse ja riski hindamist.

Müügiloo hoidjad analüüsisid oma andmebaasides sisalduvaid andmeid ja võtsid arvesse kõiki kirjandusväljaannetes avaldatud andmeid, sh klassikalisi väljaandeid, nagu Martindale'i farmakopöa (Martindale 2014), et põhjendada selliste kõrvaltoimete lisamist, mille korral on põhjuslik seos vähemalt mõistlikult tõenäoline. Peale selle ühtlustati ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.9, mis käsitleb üleannustamise vältimist.

Lõik 5.1 vaadati läbi, et lisada faktipõhine lühikirjeldus toimetehhanismi kohta, ning lõiku 5.2 ajakohastati, lisades (eeskätt parenteraalse ravimvormi) farmakokineetilisi omadusi tõendavad andmed.

Ühtlasi muudeti prekliinilisi ohutusandmeid käsitlevat lõiku 5.3, võttes arvesse uusimat asjakohast teavet kirjandusväljaannetest, et kajastada kardiotoksilisust, genotoksilisust, embrüotoksilisust ja viljakusele avalduvat mõju käsitlevaid uusimaid teadmisi.

Märgistus

Ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatusi kajastati järjepidevalt pakendi märgistuses, kuid enamik lõike tuleb täita riiklikult.

Pakendi infoleht

Pakendi infolehte muudeti kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttes tehtud muudatustega.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et:

- esildise kohaldamisala oli ravimiteabe ühtlustamine,
- müügiloo hoidjate esitatud ravimiteabe hindamisel tuginedi esitatud dokumentidele ja komitees toimunud teaduslikule arutelule,
- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 30 kohast esildist,

- komitee arutas Saroteni ja sarnaste nimetuste kohta tehtud teatistes tuvastatud lahknevusi, samuti ravimiteabe ülejäänud lõike,
- komitee vaatas ravimiteabe kavandatava ühtlustamise toetamiseks läbi kõik müügiloa hoidjate esitatud andmed, samuti asjakohased kättesaadavad andmed kirjandusväljaannetest,
- soovitas inimravimite komitee muuta Saroteni ja sarnaste nimetuste (vt I lisa) müügilubade tingimusi, millele vastav ravimiteave on esitatud III lisas.

Seega järeldas inimravimite komitee, et Saroteni ja sarnaste nimetuste kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.