

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Amitriptyliini on yleisesti tunnettu trisyklinen masennuslääke, jonka toimintamekanismi on osoitettu ja jonka käyttö on vakiintunut (Brunton 2011). Amitriptyliini on tertiäärinen amiini, joka toimii ensisijaisesti serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjänä. Sen pääaineenvaihduntatuote, nortriptyliini, on tehokkaampi ja selektiivisempi noradrenaliinin takaisinoton estäjä, vaikka se silti estää serotoniinin oton. Amitriptyliinilla on tehokkaat antikolinergiset, antihistaminergiset ja sedatiiviset ominaisuudet, ja se tehostaa katekoliamiinien vaikutusta.

Amitriptyliini hyväksyttiin ensin Yhdysvalloissa vuonna 1961. EU:ssa amitriptyliiniä sisältävää alkuperäislääkettä on markkinoitu nimellä Saroten (ja muilla kauppanimillä, kuten Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex ja Redomex Diffucaps). Se on hyväksytty seuraavissa EU:n jäsenvaltioissa: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO ja SE. Muita amitriptyliiniä sisältäviä tuotteita on hyväksytty EU:ssa myös muilla kauppanimillä. Amitriptyliini on hyväksytty maailmanlaajuisesti yli 56 maassa.

Sarotenia on saatavana suun kautta käytettävänä kalvopäällysteisinä tabletteina ja depotkapseleina ja -tabletteina vahvuuksina 10, 25, 50 ja 75 mg. Sitä saa myös injektioliuoksena (2 ml, 50 mg).

Edellisen amitriptyliinia koskevan määräämisen turvallisuuskatsauksen (PSUR-menettely) arvioinnin (PSUSA/0000168/201501) yhteydessä johtava jäsen, Kreikka, havaitsi tarpeen yhdenmukaistaa alkuperäislääke Sarotenin valmistetiedot kaikkialla EU:ssa. Nykyiset EU:n jäsenvaltioissa hyväksytyt valmisteyhteenvedot eroavat merkittävästi hyväksytyjen käyttöaiheiden, annostuksen ja käyttösuositusten suhteen.

Koska jäsenvaltioiden tekemät päätökset amitriptyliiniä sisältävien tuotteiden hyväksynnästä ovat erilaisia, Kreikka ilmoitti 17. joulukuuta 2015 virastolle direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn aloittamisesta Sarotenin ja valmisteen muiden kauppanimien osalta, jotta kansallisesti hyväksytyjen valmisteyhteenvedojen eroavuudet voitaisiin poistaa edellä mainitun tuotteen osalta ja siten yhtenäistää sen eri valmisteyhteenvedot Euroopan unionissa.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Käyttöaiheet

Amitriptyliini on hyvin vakiintunut tuote, jota on käytetty jo pitkään masennuslääkkeenä. Ottaen huomioon nykyiset hoitosuositukset ja viimeaikaiset järjestelmälliset arvoinnit, joita on julkaistu kirjallisuudessa, lääkevalmistekomitea (CHMP) vahvisti amitriptyliinin käyttöaiheeksi vakavan masennuksen hoidon aikuisilla.

Vaikka lääkevalmistekomitea ei hyväksynyt amitriptyliinin laajaksi käyttöaiheeksi kroonista kipua, katsottiin, että amitriptyliinin käyttöä hermoperäisen kivun hoitoon aikuisilla tukivat viimeaikaiset järjestelmälliset arvoinnit ja kyseisen tilan farmakologisten hoitojen meta-analyysit. Toisaalta myyntiluvan haltijan hankkimaa näyttöä amitriptyliinin käytöstä epäspesifeissä neuropaattisissa tiloissa kuten aavesärky, syöpään liittyvä neuropatia ja HIV:hen liittyvä neuropatia, ei katsottu riittäväksi tukemaan täsmällistä käyttöaihetta näissä kipukategorioissa. Lääkevalmistekomitea ei myöskään hyväksynyt erilliseksi käyttöaiheeksi nosiseptiivistä kipua, koska selkäkipuun ja viskeraaliseen kipuun liittyvä näyttö oli riittämätöntä.

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

Lisäksi lääkevalmistekomitea tuli siihen tulokseen, että myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedot kokonaisuudessaan tukivat amitriptyliinin käyttöä ensisijaisena keinona kroonisen jännityspäänsäryn (CTTH) ja migreenin profylaktisessa hoidossa aikuisilla, joskaan fibromyalgiaa ei hyväksytty täsmälliseksi käyttöaiheeksi.

Nykyisten kansallisten ja kansainvälisten hoitosuositusten ja saatavissa olevan kirjallisuuden perusteella amitriptyliinin käyttö vuoteenkasteluun lapsilla rajoitettiin kolmanteen hoitovaihtoehtoon 6 vuotta täyttäneillä lapsilla, kun orgaaninen patologia, mukaan luettuna selkärankahalkio ja siihen liittyvät häiriöt, on poissuljettu eikä vastetta ole saatu mihinkään muuhun lääkkeettömään hoitoon tai lääkehoitoon, mukaan lukien kouristusta ehkäisevät lääkkeet ja vasopressiiniin liittyvät tuotteet.

Annostus

Myyntiluvan haltijat ehdottivat yhdenmukaistettuja annostussuosituksia, jotka perustuvat kliinisissä tutkimuksissa tutkittuihin annoksiin ja ovat Martindale-hakuteoksen (Martindale 2014) mukaisia. Vaikutus on normaalisti nähtävissä, kun lääkettä on käytetty 2–4 viikkoa.

Kaikkien saatavissa olevien tietojen tarkastelun tuloksena suositeltu annos masennuksen hoitoon aikuisilla on 50 mg päivässä. Tarvittaessa annosta voi nostaa 25 mg:lla joka toinen viikko. Ylläpitoannos on pienin vaikuttava annos, eikä yli 150 mg:n annosta päivässä suositella.

Yli 65 vuoden ikäisille potilaille sekä potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitauti, hoito suositellaan yleensä aloitettavaksi pienemmällä annoksella kuin muille aikuisille suositeltu, koska tämä ryhmä on erityisen altis tunnetuille haittavaikutuksille ja erityisesti sydämeen liittyvälle myrkyllisyydelle. Tälle potilasryhmälle suositellaan aloitusannokseksi 10–25 mg iltaisin, ja vaikka annosta voidaan nostaa potilaan yksilöllisestä vasteesta ja sietokyvystä riippuen, yli 100 mg:n annoksia pitäisi käyttää varoen.

Saatavissa olevien kliinisten tietojen sekä farmakokineettisten parametrien perusteella amitriptyliinin parenteraalinen suositusannos masentuneille potilaille on 50–150 mg päivässä annettuna 1–3 ampullina päivässä. Päivittäistä enimmäisannosta, 150 mg amitriptyliinia annettuna injektiona/infusiona, ei saa ylittää.

Aikuisten kivun hoidossa (neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn sekä migreenin profylaktinen hoito) annokset ovat yleensä pienempiä kuin masennuksen hoidossa, ja harvoin suurempia kuin 100 mg. Annostus pitäisi aloittaa 10 mg:lla nukkumaan mentäessä ja sitten titrata 10–25 mg lisäykset aina 3–7 päivän välein. Yleensä potilaille olisi titrattava yksilöllisesti annos, joka tarjoaa riittävän analgesian siedettävien haittavaikutuksien. Kaikissa tapauksissa pienintä vaikuttavaa annosta pitäisi käyttää lyhimmän ajan, joka tarvitaan oireiden hoitoon.

Suosittelun aloitusannos kivun hoitoon vanhuksilla sekä potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitauti, on 10–25 mg illalla. Tällä ryhmällä yli 75 mg:n annoksia pitäisi käyttää varoen. Lisäksi, koska hoito on oireenmukaista, sitä pitäisi jatkaa sopivan aikaa. Monet potilaat voivat tarvita hoitoa neuropaattiseen kipuun useiden vuosien ajan. Säännöllistä uudelleenarviointia suositellaan sen varmistamiseksi, että hoidon jatkaminen on edelleen asianmukaista potilaan kannalta.

Martindale-hakuteoksen (Martindale 2014) perusteella suositeltu annos vuoteen kasteluun on 10–20 mg 6–10-vuotiailla lapsilla ja 25–50 mg 11–17-vuotiailla lapsilla. Annoksen lisääminen vähitellen on erittäin tärkeää. Annostusohjelmia ei ole saatavissa kaikkia saatavana olevia lääkemuotoja/vahvuuksia varten, ja tiettyä annosta varten pitäisi etsiä sopivaa lääkemuotoa/vahvuutta. Lisäksi hoitoa ei saa jatkaa yli kolmea kuukautta, ja EKG pitäisi tehdä ennen hoidon aloittamista pitkä QT -oireyhtymän poissulkemiseksi.

Muut valmisteyhteenvedon kohdat

Myyntiluvan haltijat keskustelivat valmisteyhteenvedon kohdan 4.3 vasta-aiheita tukevista tiedoista, ja lääkevalmistekomitea hyväksyi perusteet niiden säilyttämiselle valmisteyhteenvedossa seuraavien osalta:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin täyteaineista
- äskettäinen sydäninfarkti ja vähäinenkin sydämen johtumishäiriö tai rytmihäiriö tai sepelvaltimon vajaatoiminta
- rinnakkaishoito MAO-estäjillä (monoamiinioksidaasin estäjät)
- vakava maksasairaus
- potilas alle 6-vuotias.

Valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisättiin varoitus QT:n pitkittymisvaarasta.

Lääkkeiden yhteisvaikutusta koskeva valmisteyhteenvedon kohta 4.5 tarkistettiin viimeisimpään saatavissa olevaan kirjallisuuteen tehdyn katsauksen perusteella.

Hedelmällisyyden, raskauden ja imetyksen osalta valmisteyhteenvedon kohta 4.6 päivitettiin kaikkien myyntiluvan haltijoilta saatujen tietojen tarkastelun ja analyysin perusteella, mukaan luettuna kirjallisuus ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadut tiedot myyntiluvan haltijoiden maailmanlaajuisesta turvallisuustietokannasta. Amitriptyliinin käyttöä ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, ja silloinkin riskejä ja hyötyjä on ensin arvioitava huolellisesti.

Myyntiluvan haltijat ovat tehneet analyysin tietokannoistaan ja tarkastelleet kaikkia kirjallisuudesta saatavia tietoja, mukaan lukien klassiset oppikirjat kuten Martindale (Martindale 2014), perustellakseen sellaisten lääkkeen haittavaikutusten sisällyttämisen valmisteyhteenvedon, joiden osalta syysuhde on vähintäänkin kohtalaisen mahdollinen. Lisäksi yliannostuksen hoitoon liittyvää valmisteyhteenvedon kohtaa 4.9 on yksinkertaistettu.

Kohtaa 5.1 tarkistettiin siten, että siihen lisättiin lyhyt kuvaus toimintamekanismista, ja kohtaa 5.2 päivitettiin lisäämällä farmakokineettisiä ominaisuuksia tukevia tietoja, erityisesti parenteraalisen lääkemuodon osalta, jotka on esitetty ja joista on keskusteltu.

Lopuksi prekliinisiä turvallisuustietoja koskevaa kohtaa 5.3 on muutettu viimeisimpien asiaa koskevien kirjallisuustietojen mukaisesti vastaamaan nykyistä tietämystä sydäntoksisuudesta, mahdollisesta genotoksisuudesta, sikiötoksisuudesta ja vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

Myyntipäällyksmerkinnät

Valmisteyhteenvedon tehty muutokset otettiin huomioon myyntipäällyksmerkinnöissä yhdenmukaisesti, mutta useimmat kohdat jätettiin täytettäväksi kansallisesti.

Pakkausseloste

Pakkausselostetta muutettiin valmisteyhteenvedon tehtyjen muutosten mukaisesti.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Menettelyn kohteena oli valmistetietojen yhtenäistäminen.
- Myyntiluvan haltijoiden ehdottamia valmistetietoja on arvioitu esitettyjen asiakirjojen ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta.
- Komitea toteutti direktiivin 2001/83/EY 30 artiklan mukaisen menettelyn.

- Komitea tarkasteli eroja, jotka todettiin Sarotenia ja valmisteiden muita kauppanimiä koskevassa ilmoituksessa, sekä tuotetietojen muita kohtia.
- Komitea tarkasteli kaikkia myyntiluvan haltijoiden toimittamia tietoja sekä asiaa koskevaa kirjallisuutta valmistetietojen ehdotettua yhdenmukaistamista varten. Lääkevalmistekomitea suositteli Sarotenin ja muiden kauppanimien myyntilupien ehtojen muuttamista. Niitä koskevat valmistetiedot esitetään liitteessä III (ks. liite I).

Näin ollen lääkevalmistekomitea katsoi, että Sarotenin ja muiden kauppanimien hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset.