

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Triptyl 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Triptyl 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Triptyl 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg, 25 mg tai 50 mg amitriptyliinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

10 mg tabletti: laktoosia 85,5 mg (monohydraattina).
25 mg tabletti: laktoosia 74,5 mg (monohydraattina).
50 mg tabletti: laktoosia 149,0 mg (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

10 mg tabletti: Sininen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti.
25 mg tabletti: Keltainen pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti.
50 mg tabletti: Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Triptyl on tarkoitettu:

- vaikea-asteisen masennuksen hoitoon aikuisilla
- neuropaattisen kivun hoitoon aikuisilla
- kroonisen jännityspäänsäryn estohoitoon aikuisilla
- migreenin estohoitoon aikuisilla
- yökastelun hoitoon 6-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, kun orgaaninen patologia (mukaan lukien spina bifida ja siihen liittyvät tilat) on poissuljettu ja muilla lääkkeettömällä ja lääkehoidoilla (mukaan lukien antispasmodiset ja vasopressiinityypiset valmisteet) ei ole saatu vastetta. Vain sellaisen terveydenhuollon ammattilaisen, jolla on erikoisosaamista pitkäkestoisen yökastelun hallinnassa, pitäisi määrätä tätä lääkevalmistetta.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kaikkia annosteluohjeita ei voida saavuttaa kaikilla lääkeumuodoilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkeumuoto/vahvuus on valittava aloitusannoksille ja kaikille myöhemmille annoksen lisäyksille.

Vaikea-asteinen masennus

Lääkitys pitää aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan asteittain huomioiden kliininen vaste ja mahdolliset merkit siitä, ettei lääkevalmistetta siedetä.

Aikuisilla

Alustavasti 25 mg kahdesti vuorokaudessa (50 mg vuorokaudessa). Jos tarpeen, vuorokausiannosta voidaan suurentaa 25 mg:lla joka toinen päivä aina 150 mg:aan asti, kahteen annokseen jaettuna.

Ylläpitoannos on pienin tehokas hoitoannos.

Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus

Alustavasti 10 mg–25 mg vuorokaudessa.

Vuorokausiannos voidaan nostaa 100–150 mg:aan kahteen annokseen jaettuna riippuen yksittäisen potilaan vasteesta ja hoidon siedettävyydestä.

Yli 100 mg:n annoksia pitää käyttää varoen.

Ylläpitoannos on pienin tehokas hoitoannos.

Pediatriset potilaat

Amitriptyliiniä ei pidä käyttää lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (katso kohta 4.4).

Hoidon kesto

Masennuslääkkeen vaikutus ilmenee yleensä 2–4 viikon jälkeen. Masennuslääkehoito on oireenmukaista ja sitä pitää siksi jatkaa soveltuvan ajanjakson ajan, tavallisesti enintään kuusi kuukautta toipumisen jälkeen, uusiutumisen estämiseksi.

Neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisevä hoito ja migreenin ennaltaehkäisevä hoito aikuisilla

Potilaan annos titrataan yksilöllisesti siten, että saavutetaan riittävä analgesia ja että haittavaikutukset ovat siedettäviä. Yleisesti ottaen, oireiden hoitamiseksi pitää käyttää pienintä tehokasta annosta lyhyimmän tarvittavan ajan.

Aikuisilla

Suosittelut annokset ovat 25–75 mg vuorokaudessa illalla. Yli 100 mg:n annoksia on käytettävä varoen.

Alkuannos on 10 mg–25 mg iltaisin. Annoksia voidaan suurentaa 10 mg:lla tai 25 mg:lla 3–7 päivän välein kestokyvyn mukaan.

Annos voidaan ottaa kerran päivässä tai jakaa kahteen annokseen. Yli 75 mg:n kerta-annosta ei suositella.

Analgeettinen vaikutus havaitaan yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen.

Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus

Suositteluaan aloitusannosta 10 mg–25 mg iltaisin.

Yli 75 mg:n annoksia pitää käyttää varoen.

Yleisesti suositellaan hoidon aloittamista aikuisille suositellun annosalueen pienemmillä annoksilla. Vuorokausiannosta voidaan nostaa riippuen yksittäisen potilaan vasteesta ja lääkevalmisteen siedettävyydestä.

Pediatriset potilaat

Amitriptyliiniä ei pidä käyttää lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (katso kohta 4.4).

Hoidon kesto

Neuropaattinen kipu

Hoito on oireenmukaista ja sitä jatketaan soveltuvan ajanjakson ajan. Monilla potilailla hoitoa voidaan tarvita useiden vuosien ajan. Tasaisin aikavälein tapahtuvaa uudelleen arviointia suositellaan sen vahvistamiseksi, että hoidon jatkaminen on yhä asianmukaista potilaalle.

Kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisevä hoito ja migreenin ennaltaehkäisevä hoito aikuisilla

Hoitoa jatketaan soveltuvan ajanjakson ajan. Tasaisin aikavälein tapahtuvaa uudelleen arviointia suositellaan sen vahvistamiseksi, että hoidon jatkaminen on yhä asianmukaista potilaalle.

Yökastelu

Pediatriset potilaat

Suosittelut annokset:

- 6–10-vuotiaille lapsille: 10 mg–20 mg. Tälle ikäryhmälle on käytettävä sopivampaa annosmuotoa.
- 11-vuotiaat ja vanhemmat lapset: 25 mg–50 mg vuorokaudessa

Annosta pitää nostaa asteittain.

Annos annetaan 1–1½ tuntia ennen nukkumaanmenoa.

EKG pitää tehdä ennen amitriptyliinihoidon aloittamista pitkän QT-oireyhtymän poissulkemiseksi.

Hoitojakson pituus ei saa ylittää kolmea kuukautta.

Jos toistuvat amitriptyliinikuurit ovat tarpeen, lääkehoito pitää tarkistaa kolmen kuukauden välein.

Kun hoito lopetetaan, amitriptyliinin käyttö pitää lopettaa vähitellen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Tätä lääkevalmistetta voidaan antaa tavallisina annoksina potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Varovaista annostusta ja, jos mahdollista, pitoisuuksien seerumissa määrittelyä suositellaan.

Sytokromi P450 CYP2D6:n estäjät

Riippuen yksittäisen potilaan vasteesta pienempää amitriptyliiniannosta on harkittava, jos amitriptyliinihoitoon lisätään voimakas CYP2D6:n estäjä (esim. bupropioni, kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) (katso kohta 4.5).

Tunnetut hitaat CYP2D6- tai CYP2C19-metaboloijat

Tällaisilla potilailla voi olla kohonneita amitriptyliinin ja sen aktiivisen metaboliitin nortriptyliinin pitoisuuksia plasmassa. Harkitse suositellun aloitusannoksen pienentämistä 50 %:lla.

Antotapa

Triptyyl on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Tabletit pitää niellä veden kanssa.

Hoidon lopettaminen

Kun hoito lopetetaan, annosta pitää pienentää vähitellen useiden viikkojen aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hiljattainen sydäninfarkti. Minkä tahansa asteen sydänkatkos tai sydämen rytmihäiriöt ja sepelvaltimon vajaatoiminta.

Samanaikainen hoito MAOI-valmisteilla (monoamiinioksidaasin estäjät) on vasta-aiheista (katso kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikainen hoito amitriptyliinillä ja MAOI-valmisteilla voi aiheuttaa serotoniini-ireyhtymän (yhdistelmä oireita, joka voi sisältää kiihtymystä, sekavuutta, vapinaa, myoklonuksen ja hypertermiaa).

Amitriptyliinihoito voidaan aloittaa 14 vuorokautta sen jälkeen kun hoito irreversiibeileillä, epäselektiivisillä MAOI-valmisteilla on lopetettu, ja vähintään yksi vuorokausi sen jälkeen kun hoito reversiibelillä moklobemidilla on lopetettu. Hoito MAO:n estäjällä voidaan aloittaa 14 vuorokautta amitriptyliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Vaikea-asteinen maksasairaus.

Alle 6-vuotiailla lapsilla.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suuria annoksia käytettäessä sydämen rytmihäiriöt ja vaikea hypotensio ovat todennäköisiä. Oireita voi myös esiintyä tavanomaista annosta ottavilla potilailla, joilla on ennestään sydänsairaus.

QT-ajan pidentyminen

Myyntiluvan saamisen jälkeisenä aikana on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä. Varovaisuutta suositellaan, jos amitriptyliiniä annetaan potilaille, joilla on merkittävä bradykardia, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai jotka ottavat QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Elektrolyyttihäiriöiden (hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia) tiedetään olevan tiloja, jotka suurentavat rytmihäiriöiden riskiä.

Tri/tetrasyklisen masennuslääkehoitojen yhteydessä annetut anestesia-aineet voivat lisätä rytmihäiriöiden ja hypotension riskiä. Jos mahdollista, keskeytä tämän lääkevalmisteen käyttö useita päiviä ennen leikkausta. Jos hätäleikkausta ei voida välttää, anestesiologille pitää kertoa potilaan hoidosta amitriptyliinillä.

Annettaessa amitriptyliiniä hypertyreosipotilaille tai kilpirauhaslääkitystä saaville potilaille pitää olla hyvin varovainen, sillä sydämen rytmihäiriöt ovat mahdollisia.

Iäkkäät potilaat ovat erityisen alttiita ortostaattiselle hypotensiolle.

Tätä lääkevalmistettä pitää käyttää varoen sellaisille potilaille, joilla on kouristustauteja, virtsaumpi, eturauhasen liikakasvu, hypertyreososi, vainoharhaisia oireita ja pitkälle edennyt maksasairaus tai sydän- ja verisuonitauti, mahaportin ahtauma tai suolen lamaantuminen.

Potilailla, joilla on silmässä harvinainen, matala etukammio ja kapea kammiokulma, voi esiintyä akuuttia glaukoomaa pupillin laajentumisen takia.

Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Masennukseen liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsetuhoisen käytöksen ja itsemurhan riski (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä riski säilyy, kunnes itse tilassa tapahtuu merkittävää parantumista. Koska parantumista ei välttämättä tapahdu hoidon ensimmäisten viikkojen aikana tai pitempänä aikana, potilaita on seurattava tarkasti, kunnes parantumista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella itsemurhan riski saattaa kasvaa parantumisen alkuvaiheessa.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai joilla on merkittävästi itsemurha-ajatuksia ennen hoidon alkua, tiedetään olevan suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhayritysten riski, ja heitä pitää seurata huolellisesti hoidon aikana. Lumelääkekontrolloitujen, psyykkisistä häiriöistä kärsivillä aikuisilla potilailla tehtyjen masennuslääkkeiden kliinisten tutkimusten meta-analyysi osoitti itsemurhakäytöksen kasvaneen riskin masennuslääkkeillä lumelääkkeeseen verrattuna alle 25-vuotiailla potilailla.

Potilaiden ja erityisesti suuren riskin potilaiden huolellisen seurannan pitää liittyä lääkehoitoon erityisesti hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten yhteydessä. Potilaille (ja heidän hoitajilleen) on kerrottava tarpeesta pitää silmällä mahdollista kliinistä pahentumista, itsemurhaan liittyvää käytöstä tai itsemurha-ajatuksia ja epätavallisia käytösmuutoksia. Näiden oireiden esiintyessä lääketieteellistä apua pitää hakea välittömästi.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla maaninen vaihe voi aktivoitua. Jos potilas siirtyy maaniseen vaiheeseen, amitriptyliinin käyttö on lopetettava.

Kuten on havaittu muiden psykotrooppisten lääkkeiden käytön yhteydessä, amitriptyliini saattaa muuttaa insuliini- ja glukoosivasteita, mikä voi vaatia hoitomuutoksia diabetespotilailla. Lisäksi masennus itsessään voi vaikuttaa potilaan glukoositasapainoon.

Trisyklisten masennuslääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu hyvin korkeaa kuumetta, kun niitä käytetään yhdessä antikolinergisten tai neuroleptisten lääkkeiden kanssa, erityisesti sään ollessa kuuma.

Pitkäaikaisen käytön jälkeen hoidon äkillinen lopettaminen voi tuottaa sellaisia vieroitusoireita kuin päänsärky, huono olo, unettomuus ja ärtymys.

Amitriptyliiniä pitää käyttää varoen potilailla, jotka saavat SSRI-hoitoa (katso ”Serotoniinioireyhtymä” sekä kohdat 4.2 ja 4.5).

Serotoniinioireyhtymä

Triptyl-valmisteiden ja muiden serotonergisten lääkeaineiden, kuten MAO:n estäjien (ks. kohta 4.3), selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden) tai tiettyjen opioidien (esim. tramadoli, buprenorfiini), samanaikainen käyttö voi johtaa serotoniinioireyhtymään, joka voi olla hengenvaarallinen tila (ks. kohta 4.5).

Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa.

Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet.

Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä oireiden vaikeusasteesta riippuen.

Yökastelu

EKG-tutkimus tehdään ennen amitriptyliinihoidon aloittamista pitkän QT-oireyhtymän poissulkemiseksi.

Amitriptyliinihoitoa yökastelun hoidossa ei saa yhdistää antikolinergisiin lääkkeisiin.

Hoidon alkuvaiheessa itsemurha-ajatuksia ja -käytöstä voi esiintyä käytettäessä masennuslääkkeitä, myös hoidettaessa muita vaivoja kuin masennusta. Tästä syystä yökastelusta kärsivien potilaiden hoidon yhteydessä täytyy noudattaa samoja varotoimia kuin masennuspotilaiden hoidossa.

Pediatriset potilaat

Pitkäkestoisia turvallisuustietoja käytöstä lapsilla ja nuorilla liittyen kasvuun, kypsymiseen ja henkiseen ja käytöksen kehittymiseen ei ole saatavilla (ks. kohta 4.2).

Apuaineet

Triptyl-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amitriptyliinin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Vasta-aiheiset yhdistelmät

MAO:n estäjien kanssa (ei-selektiiviset sekä MAO A -selektiiviset (moklobemidi) ja MAO B -selektiiviset (selegiliini)) - ”serotoniinoreyhtymän” riski (katso kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella

Sympatomimeettiset aineet: Amitriptyliini voi voimistaa adrenaliinin, efedriinin, isoprenaliinin, noradrenaliinin, fenyyliefriinin ja fenyylipropanolamiinin kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Näitä lääkeaineita löytyy esim. paikallis- ja yleispuudutteissa ja nenän avaavissa suihkeissa.

Adrenergisten neuronien salpaajat: Trisykliset masennuslääkkeet voivat tehdä tehottomiksi keskushermoston kautta toimivien verenpainelääkkeiden, kuten guanetidiinin, betanidiinin, reserpiinin, klonidiinin ja metyyliidopan, vaikutuksia. Kaiken verenpainelääkityksen tarkistamista suositellaan trisyklisillä masennuslääkkeillä tapahtuvan hoidon aikana.

Antikolinergit: Trisykliset masennuslääkkeet voivat voimistaa näiden lääkkeiden vaikutuksia silmään, keskushermostoon, suolistoon ja virtsarakkoon. Näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä on vältettävä suolen lamaanutumisen, hyperpyreksian jne. kasvaneen riskin takia.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet, mukaan lukien rytmihäiriölääkkeet kuten kinidiini, antihistamiinit astemitsoli ja terfenadiini, jotkin psykoosilääkkeet (erityisesti pimotsidi ja sertindoli), sisapridi, halofantriini ja sotaloli, voivat nostaa kammioarytmian riskiä, jos niitä käytetään yhtäaikaan trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.

Ole varovainen amitriptyliinin ja metadonin yhteiskäytön yhteydessä QT-aikaan vaikuttavien lisävaikutusten sekä vakavien sydänvaikutusten kasvaneen riskin takia.

Varovaisuuteen kehoitetaan myös amitriptyliinin ja hypokalemiaa aiheuttavien diureettien (esim. furosemiidi) yhteiskäytön aikana.

Tioridatsiini: Amitriptyliinin ja tioridatsiinin (CYP2D6:n substraatti) yhteiskäyttöä pitää välttää tioridatsiinin aineenvaihdunnan estymisen ja tästä aiheutuvan sydämeen liittyvien haittavaikutusten kasvaneen riskin takia.

Tramadoli: Tramadolin (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinoreyhtymän riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadolin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitiksi ja täten nostaa tramadolipitoisuuksia, mikä voi lisätä oopiaatin toksisuutta.

Sieni-infektiolääkkeet, kuten flukonatsoli ja terbinafiini, nostavat trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia seerumissa ja toksisuutta. Tästä on aiheutunut pyörtymisiä ja kääntyvien kärkien

takykardiaa.

Yhdistelmät, jotka vaativat varotoimia

Keskushermostoa lamaavat aineet: Amitriptyliini voi lisätä alkoholin, barbituraattien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden sedatiivisia vaikutuksia.

Muut serotonergiset lääkevalmisteet:

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) tai tietyt opioidit (esim. buprenorfiini); näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö suurentaa serotoniinioireyhtymän (joka voi olla hengenvaarallinen tila) riskiä (ks. kohta 4.4).

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset amitriptyliiniin

Amitriptyliinin kaltaiset trisykliset masennuslääkkeet (TCA) metaboloituvat pääosin maksan sytokromin P450-isoentsyymien CYP2D6 ja CYP2C19, jotka ovat väestössä polymorfisia, toimesta. Muita amitriptyliinin metaboloitumiseen osallistuvia isoentsyymejä ovat CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

CYP2D6:n estäjät: Isoentsyymin CYP2D6 toiminta voi estyä useiden lääkeaineiden vaikutuksesta. Näitä ovat esim. neuroleptiset lääkkeet, serotoniinin takaisinoton estäjät, beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet. Esimerkkejä voimakkaista CYP2D6:n estäjistä ovat bupropioni, fluoksetiini, paroksetiini ja kinidiini. Nämä lääkeaineet voivat vähentää oleellisesti trisyklisten masennuslääkkeiden aineenvaihduntaa ja suurentaa merkittävästi pitoisuuksia plasmassa. Harkitse TCA:n pitoisuuksien seuraamista plasmasta aina, kun TCA-lääkkeitä annetaan yhdessä sellaisen lääkkeen kanssa, jonka tiedetään olevan voimakas CYP2D6:n estäjä. Amitriptyliinin annoksen säätäminen voi olla tarpeen (katso kohta 4.2). Varovaisuutta suositellaan, jos amitriptyliiniä annetaan samanaikaisesti duloksetiin (CYP2D6:n kohtalainen estäjä) kanssa.

Muut sytokromi P450:n estäjät: Simetidiini, metyyliifenidaatti ja kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili) voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja siten toksisuutta. Sellaisten sieni-infektio lääkkeiden kuin flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä) ja terbinafiini (CYP2D6:n estäjä) on havaittu nostavan amitriptyliinin ja nortriptyliinin pitoisuuksia seerumissa.

Isoentsyymit CYP3A4 ja CYP1A2 metaboloivat amitriptyliiniä vähäisemmässä määrin. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2:n estäjä) on kuitenkin osoitettu nostavan amitriptyliinin pitoisuuksia plasmassa, ja tätä yhdistelmää täytyy välttää. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia voidaan odottaa amitriptyliinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja ritonaviiri, yhteiskäytön yhteydessä.

Trisykliset masennuslääkkeet ja neuroleptiset lääkkeet estävät toistensa metaboloitumista. Tämä voi johtaa kouristuskynnyksen alentumiseen ja kouristuskohtauksiin. Näiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

Sytokromi P450:n induktorit: Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, fenytoiini, barbituraatit, karbamatsepiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) voivat lisätä trisyklisten masennuslääkkeiden metaboliaa. Se voi johtaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksien laskuun ja masennusvasteen vähentymiseen.

Etanolin vaikutuksesta plasmassa vapaan amitriptyliinin pitoisuudet ja nortriptyliinipitoisuudet kasvoivat.

Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seuranta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amitriptyliinin suhteen saatavilla on vain vähän tietoja raskauden aikaisesta altistumisesta.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (katso kohta 5.3).

Amitriptyliiniä ei suositella raskauden aikana käytettäväksi, ellei se ole selkeästi tarpeen, ja vasta riski/hyötysuhteen tarkan arvioinnin jälkeen.

Kroonisen käytön aikana ja raskauden viimeisten viikkojen aikana tapahtuneen käytön jälkeen vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita. Niitä voivat olla ärtyisyys, hypertonia, vapina, hengityksen epäsäännöllisyys, huono juominen ja äänekkäs itkuisuus sekä antikolinergiset oireet (virtsaampi, ummetus).

Imetys

Amitriptyliini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon (vastaten 0,6–1 %:ia äidin saamasta annoksesta). Imeväisikäisen riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito tällä lääkevalmisteella, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Amitriptyliini vähensi raskauksia rotilla (katso kohta 5.3).

Tietoja amitriptyliinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Amitriptyliini on rauhoittava lääke.

Potilailla jotka käyttävät psykotrooppisia lääkkeitä, voidaan odottaa olevan häiriöitä tavanomaisessa huomio- ja keskittymiskyvyssä, ja heitä pitää varoittaa heidän kyvystään ajaa autoa tai käyttää koneita. Nämä haittavaikutukset voivat pahentua alkoholin yhteiskäytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Amitriptyliini voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin muut trisykliset masennuslääkkeet. Jotkin alla mainituista haittavaikutuksista, kuten päänsärky, vapina, keskittymishäiriöt, ummetus ja alentunut libido, voivat myös olla masennuksen oireita ja helpottuvat yleensä, kun masennus paranee.

Alla olevassa listassa käytetään seuraavaa merkintätapaa:

MedDRA-järjestelmän mukainen elinluokka / suositeltu termi;

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$);

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-elinluokka	Esiintymistiheys	Suosittu termi
Veri- ja imukudos	Harvinainen	Luuydinlama, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Vähentynyt ruokahalu
	Tuntematon	Anoreksia, verensokeriarvojen nousu tai lasku
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Aggressio
	Yleinen	Sekava mielentila, alentunut libido, agitaatio

	Melko harvinainen	Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaiset
	Harvinainen	Delirium (iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot, itsemurha-ajatukset tai -käytös*
	Tuntematon	Paranoia
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, vapina, pyöritys, päänsärky, puhehäiriö (dysartria)
	Yleinen	Keskittymiskyvyn häiriöt, makuhäiriö, parestesia, ataksia
	Melko harvinainen	Kouristukset
	Hyvin harvinainen	Akatisia, polyneuropatia
	Tuntematon	Ekstrapyramidaalinen häiriö
Silmät	Hyvin yleinen	Mukautumishäiriö
	Yleinen	Mydriaasi
	Hyvin harvinainen	Akuutti glaukooma
	Tuntematon	Kuivasilmäisyys
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämentykytys, takykardia
	Yleinen	Eteiskammiokatkos, haarakatkos
	Melko harvinainen	Kollapsitilat, sydämen vajaatoiminnan paheneminen
	Harvinainen	Rytmihäiriö
	Hyvin harvinainen	Kardiomyopatiat, käännteisten kärkien oireyhtymä
	Tuntematon	Yliherkkyydestä johtuva sydänlihastulehdus
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Ortostaattinen hypotensio
	Melko harvinainen	Hypertensio
	Tuntematon	Hypertermia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nenän tukkoisuus
	Hyvin harvinainen	Keuhkorakkuloiden ja keuhkokudoksen allerginen tulehdus (alveoliitti, Löfflerin oireyhtymä)
Ruuansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Kuiva suu, ummetus, pahoinvointi
	Melko harvinainen	Ripuli, oksentelu, kielen turpoaminen
	Harvinainen	Sylkirauhasten laajentuma, suolen lamaantuminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti
	Melko harvinainen	Maksan toiminnan heikentyminen (esim. kolestaattinen maksasairaus)
	Tuntematon	Hepatiitti
Iho ja ihonalainen kudus	Hyvin yleinen	Hyperhidroosi
	Melko harvinainen	Ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen turvotus
	Harvinainen	Hiusten lähtö, valoherkkyysreaktio
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsamishäiriöt
	Melko harvinainen	Virtsaumpi
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö
	Melko harvinainen	Galaktorrea
	Harvinainen	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys, janon tunne
	Harvinainen	Pyreksia
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Painon nousu
	Yleinen	Poikkeava EKG, QT-ajan pidentyminen,

		EKG:ssa, QRS-kompleksin leveneminen EKG:ssa, hyponatremia
	Melko harvinainen	Silmänpaineen nousu
	Harvinainen	Painon lasku Maksa-arvot epänormaalit, veren alkalinen fosfataasi nousut, transaminaasiarvot nousseet

*Tapauksia itsemurha-ajatuksista tai -käytöksestä on raportoitu amitriptyliinihoidon aikana ja juuri hoidon loppumisen jälkeen (katso kohta 4.4.).

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Antikolinergiset oireet: Mydriaasi, takykardia, virtsaumpi, limakalvojen kuivuminen, vähentyneet suolen liikkeet. Kouristukset. Kuume. Keskushermoston toimintojen äkillinen lamaantuminen. Tajunnantason lasku, joka voi johtaa koomaan. Hengityslama.

Sydänoireet: Rytmihäiriöt (kammioperäiset takyarrytmiat, kääntyvien kärkien takykardia, kammiövärinä). EKG:ssa näkyy luonteenomaisesti pidentynyt PR-väli, QRS-kompleksin leveneminen, pidentynyt QT-aika, T-aallon latistuminen tai inversio, ST-välin vajoama ja eriasteisia johtumishäiriöitä aina sydänpysähdykseen. QRS-kompleksin leveneminen korreloi yleensä hyvin toksisuuden vaikeusasteen kanssa akuutissa yliannostuksessa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki. Metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyponatremia. Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa amitriptyliinin yliannostus on aiheuttanut Brugada-oireyhtymän ilmenemisen ja Brugada EKG-muutoksia (BEP).

Aikuisella ≥ 750 mg annoksen ottaminen voi johtaa vakavaan myrkytykseen. Samanaikainen alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö voi pahentaa yliannostuksen vaikutuksia. Yksilöllinen vaste yliannostukselle vaihtelee suuresti. Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapset ovat erittäin alttiita koomalle, kardiotoxisuudelle, hengityslamalle, kouristuskohdauksille, hyponatremialle, letargialle, sinustakykardialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja hyperglykemialle.

Heräämisen yhteydessä sekavuus, agitaatio, hallusinaatiot ja ataksia ovat jälleen mahdollisia.

Hoito

1. Sairaalahoido (teho-osastolla) tarvittaessa. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.
2. Arvioi ja varmista hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron toiminta. Avaa laskimoyhteys. Huolellinen seuranta on välttämätöntä myös komplisoimattomissa tapauksissa.

3. Tutki potilas kliinisten löydösten varalta. Tarkista virtsa ja elektrolyytit - tarkkaile matalien kaliumarvojen varalta ja virtsan eritystä. Tarkista valtimoveren kaasuarvot asidoosin varalta. Ota EKG -tutki, onko QRS > 0,16 sekuntia.
4. Sekayliannostapauksissa flumatseniilia ei saa antaa bentsodiatsepiinin toksisuuden kumoamiseksi.
5. Harkitse mahahuuhtelua vain, jos mahdollisesti tappavan annoksen ottamisesta on kulunut alle tunti.
6. Jos lääkkeen ottamisesta on alle tunti, anna 50 g aktiivihäiltä.
7. Hengitysteiden avoimuus varmistetaan tarvittaessa intuboimalla. Hengityskonehoitoa suositellaan mahdollisen hengityspysähdyksen varalta. Sydämen toiminnan jatkuva EKG-seuranta 3–5 päivän ajan. Seuraavien hoito päätetään tapauskohtaisesti.
 - leveät QRS-kompleksit, sydämen vajaatoiminta ja kammioperäiset rytmihäiriöt
 - verenkierron vajaatoiminta
 - hypotensio
 - hypertermia
 - kouristukset
 - metabolinen asidoosi
8. Levottomuutta ja kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.
9. Potilaita, joilla on toksisuuden merkkejä, seurataan vähintään 12 tunnin ajan.
10. Tarkkaile potilasta rhabdomyolysin varalta, jos hän on ollut tajuton huomattavan pitkän aikaa.
11. Koska yliannostus on usein tahallista, potilaat voivat yrittää itsemurhaa muilla keinoin toipumisvaiheen aikana. Tämän lääkeluokan kanssa on ilmennyt kuolemantapauksia sekä tahallisen että tahattoman yliannostuksen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet ja keskushermostoa stimuloivat lääkkeaineet, Epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät
ATC-koodi: N06AA09

Vaikutusmekanismi

Amitriptyliini on trisyklinen masennuslääke ja kipulääke. Sillä on merkittäviä antikolinergisiä ja rauhoittavia vaikutuksia. Se estää noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton ja inaktivaation hermopäätteissä. Näiden monoamiinivälittäjäaineiden takaisinoton estäminen vahvistaa niiden toimintaa aivoissa. Tämä vaikuttaa liittyvän lievittävään vaikutukseen.

Se myös estää natrium-, kalium- ja NMDA-kanavien toimintaa sekä keskushermostossa että selkäytimessä. Noradrenaliini-, natrium- ja NMDA-välitteiset vaikutukset selittävät tehoa neuropaattisessa kivussa sekä kroonisten jännityspääsärkyjen ja migreenin estohoidossa. Amitriptyliinin kipua lievittävä vaikutus ei liity sen masennusta lievittäviin ominaisuuksiin.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä on jossain määrin affiniteettia muskariini- ja histamiini H1 -reseptoreihin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Amitriptyliinin teho ja turvallisuus on todettu seuraavien käyttöaiheiden hoidossa aikuisilla:

- vaikea-asteinen masennus
- neuropaattinen kipu
- kroonisen jännityspääsärlyn estohoito
- migreenin estohoito.

Amitriptyliinin teho ja turvallisuus on todettu yökastelun hoidossa 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla (katso kohta 4.1).

Suosittelut annokset on annettu kohdassa 4.2. Masennuksen hoidossa on käytetty enimmillään 200 mg:n, ja joskus vain sairaalahoidossa oleville vaikea-asteista masennusta sairastaville enintään 300 mg:n vuorokausiannoksia.

Masennus- ja kivunlievitysvaikutukset ilmenevät yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen. Rauhoittavassa vaikutuksessa ei ole viivettä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Tablettien ottaminen suun kautta johtaa huippupitoisuuteen seerumissa noin neljässä tunnissa. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ tuntia; vaihteluväli 1,93–7,98 tuntia). Peroraalisen, 50 mg:n annoksen jälkeen keskiarvo on $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; vaihteluväli 10,85–45,70 ng/ml (111,57 \pm 34,64 nmol/l; vaihteluväli 39,06–164,52 nmol/l). Keskimääräinen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 53 % ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; vaihteluväli 0,219–0,756).

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus (V_d) _{β} arvioituna laskimonsisäisen antamisen jälkeen on 1221 L \pm 280 L; vaihteluväli 769–1702 L (16 \pm 3 L/kg).

Noin 95 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Amitriptyliini ja sen päämetaboliitti nortriptyliini kulkeutuvat istukan läpi.

Imettävillä äideillä amitriptyliiniä ja nortriptyliiniä erittyy pieniä määriä rintamaitoon. Maidon pitoisuuksien ja plasman pitoisuuksien suhde on naisilla noin 1:1. Lapsen arvioitu päivittäinen altistuminen (amitriptyliini + nortriptyliini) on keskimäärin 2 % vastaavasta äidin painoon suhteutetusta amitriptyliiniannoksesta (mg/kg) (katso kohta 4.6).

Biotransformaatio

In vitro amitriptyliinin aineenvaihdunta etenee pääosin demetylaation (CYP2C19, CYP3A4) ja hydroksylaation (CYP2D6) kautta, jota seuraa konjugoituminen glukuronihapon kanssa. Muita osallistuvia isoenzymejä ovat CYP1A2 ja CYP2C9. Geneettisellä polymorfismilla on osuutta aineenvaihduntaan. Tärkein aktiivinen metaboliitti on sekundaarinen amiini, nortriptyliini. Nortriptyliini ehkäisee tehokkaammin noradrenaliinin kuin serotoniinin takaisinottoa, kun taas amitriptyliini ehkäisee yhtä hyvin noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa. Muilla metaboliiteilla, kuten cis- ja trans-10-hydroksiamitriptyliini ja cis- ja trans-10-hydroksinortriptyliini, on samanlainen profiili kuin nortriptyliinillä, mutta se on selvästi heikompi. Demetyylinortriptyliinia ja amitriptyliini-N-oksidia esiintyy plasmassa vain hyvin pieniä määriä, ja viimeksi mainittu on lähes täysin inaktiivinen. Kaikki metaboliitit ovat vähemmän antikolinergisia kuin amitriptyliini tai nortriptyliini. Plasmassa 10-hydroksinortriptyliinin kokonaismäärä on suurin, mutta useimmat metaboliiteista ovat konjugoituja.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) peroraalisen annostuksen jälkeen on amitriptyliinillä noin 25 tuntia (24,65 \pm 6,31 tuntia; vaihteluväli 16,49–40,36 tuntia). Keskimääräinen systeeminen puhdistuma (Cl_s) on 39,24 \pm 10,18 L/h, vaihteluväli 24,53–53,73 L/h.

Erittymisen tapahtuu pääosin virtsassa. Muuttumattoman amitriptyliinin munuaispoistuma on merkityksetöntä (noin 2 %).

Amitriptyliinin + nortriptyliinin vakaan tilan plasmatasot saavutetaan useimmilla potilailla viikon sisällä. Vakaan tilan plasmatasoilla amitriptyliiniä ja nortriptyliiniä on suurin piirtein yhtä paljon vuorokauden ympäri, kun perinteisiä tabletteja otetaan kolmesti päivässä.

Iäkkäät potilaat

Pitemmät puoliintumisaajat ja heikentynyt oraalinen (Cl_o) puhdistuma hidastuneen aineenvaihdunnan takia on osoitettu iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan tuottamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin plasma-arvoihin. Tällaisten potilaiden yhteydessä tulee annostuksessa olla varovainen (katso kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta kinetiikkaan.

Polymorfismi

Aineenvaihduntaan vaikuttaa geneettinen polymorfismi (CYP2D6 ja CYP2C19) (katso kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Amitriptyliinin ja nortriptyliinin plasmapitoisuudet voivat vaihdella suuresti yksilöiden välillä ja selkeää korrelaatiota hoitovasteeseen ei ole osoitettu.

Hoitava plasmapitoisuus vakavassa masennuksessa on noin 80–200 ng/ml (≈ 280–700 nmol/l) (amitriptyliini +nortriptyliini). Yli 300–400 ng/ml tasot liittyvät kohonneeseen sydämen toimintahäiriön riskiin leventyneen QRS-kompleksin tai AV-katkoksen muodossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amitriptyliini esti sydämen repolarisaatiosta vastaavia ionikanavia (hERG-kanavat) hoitavien plasmapitoisuuksien ylemmällä mikromolaarisella alueella. Tästä johtuen amitriptyliini voi kasvattaa sydämen rytmihäiriöiden riskiä (katso kohta 4.4).

Amitriptyliinin geenitoksista potentiaalia on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa. Vaikka näiden tutkimusten tulokset ovat osittain ristiriitaisia, kromosomipoikkeamien syntymien mahdollisuutta ei varsinkaan voida sulkea pois. Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia hiirissä, rotissa tai kaneissa, kun amitriptyliiniä annettiin suun kautta annoksina 2–40 mg/kg/vrk (enintään 13 kertaa suurin suositeltu ihmisen amitriptyliiniannos, joka on 150 mg/vrk tai 3 mg/kg/vrk 50 kg painavalle potilaalle). Kirjallisuustiedot viittaavat kuitenkin epämuodostumisen ja luutumisen viivästymisen riskiin hiirillä, hamstereilla, rotilla ja kaneilla annoksen ollessa 9–33 kertaa suurin suositeltu annos. Valmiste voi mahdollisesti vaikuttaa rottien hedelmällisyyteen, sillä siihen liittyi alentunut raskauksien määrä. Tämän hedelmällisyyteen liittyvän vaikutuksen syy ei ole tiedossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tablettipäällyste:

10 mg tabletti
Sakkaroozi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Magnesiumstearaatti
Glyseroli
Polysorbaatti
Patenttisinen (E131)

25 mg tabletti
Sakkaroozi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Magnesiumstearaatti
Glyseroli
Polysorbaatti
Kinoliinikeltainen (E104)

50 mg tabletti
Sakkaroozi
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Magnesiumstearaatti
Glyseroli
Polysorbaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-tölkki ja HDPE-korkki.

10 mg tabl.: 30 ja 100 tablettia

25 mg tabl.: 100 tablettia

50 mg tabl.: 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

10 mg tabletti: 759
25 mg tabletti: 760
50 mg tabletti: 761

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 1964
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. tammikuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.6.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Triptyl 10 mg filmdragerade tabletter
Triptyl 25 mg filmdragerade tabletter
Triptyl 50 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg, 25 mg eller 50 mg amitriptylinhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

10 mg tablett: 85,5 mg laktos (som monohydrat).
25 mg tablett: 74,5 mg laktos (som monohydrat).
50 mg tablett: 149,0 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

10 mg tablett: Blå, rund, bikonvex, filmdragerad tablett.

25 mg tablett: Gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett.

50 mg tablett: Vit eller naturvit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Triptyl är avsett för:

- behandling av egentlig depression hos vuxna
- behandling av neuropatisk smärta hos vuxna
- profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp hos vuxna
- migränprofylax hos vuxna
- behandling av nocturn enures hos barn från 6 år när organisk patologi (inklusive spina bifida och relaterade sjukdomar) har uteslutits och inget svar erhållits från alla andra möjliga icke-farmakologiska och farmakologiska behandlingsformer, däribland spasmolytika och vasopressinbesläktade läkemedel. Detta läkemedel ska endast förskrivas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av ihållande enures.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Inte alla läkemedelsformer/-styrkor kan användas för att uppnå alla doseringsscheman. Lämplig formulering/styrka ska väljas för startdoserna och alla efterföljande dosökningar.

Egentlig depression

Behandling ska initieras med en låg dos som ökas gradvis samtidigt som det kliniska svaret och tecken på intolerabilitet följs noga.

Vuxna

Initialt 25 mg 2 gånger dagligen (50 mg dagligen). Vid behov kan dosen höjas med 25 mg varannan dag till högst 150 mg dagligen, uppdelat på två doser.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

Äldre patienter som är äldre än 65 år och patienter med kardiovaskulär sjukdom

Initialt 10 mg–25 mg dagligen.

Dygnsdosen kan höjas till 100–150 mg uppdelat på två doser beroende på den enskilda patientens behandlingssvar och tolerabilitet.

Doser över 100 mg ska användas med försiktighet.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

Pediatrik population

Amitriptylin ska inte ges till barn och ungdomar yngre än 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Den antidepressiva effekten inträder normalt efter 2–4 veckor. Behandling med antidepressiva medel är symtomatisk och ska därför fortsätta under en lämplig tidsperiod, vanligtvis upp till 6 månader efter tillfrisknande, för att förebygga återfall.

Neuropatisk smärta, profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp och profylaktisk behandling av migrän hos vuxna

Patienter ska individuellt titreras till den dos vid vilken adekvat smärtlindring erhålls med tolererbara läkemedelsbiverkningar. I allmänhet ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga tid som krävs för att behandla symtomen.

Vuxna

Rekommenderad dos är 25–75 mg dagligen på kvällen. Doser över 100 mg ska användas med försiktighet.

Startdosen är 10–25 mg på kvällen. Doserna kan ökas med 10 mg eller 25 mg med 3–7 dagars mellanrum beroende på tolerabilitet.

Dosen kan tas en gång dagligen eller delas upp på två doser. En enkeldos över 75 mg rekommenderas inte.

Den smärtlindrande effekten ses normalt efter 2–4 veckors behandling.

Äldre patienter som är äldre än 65 år och patienter med kardiovaskulär sjukdom

Rekommenderad startdos är 10–25 mg på kvällen.

Doser över 75 mg ska användas med försiktighet.

Det rekommenderas att inleda behandlingen i det lägre dosintervallet av det som rekommenderas för vuxna. Dosen kan höjas, beroende på den enskilda patientens behandlingssvar och tolerabilitet.

Pediatrik population

Amitriptylin ska inte ges till barn och ungdomar yngre än 18 år, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Neuropatisk smärta

Behandlingen är symtomatisk och ska därför fortsätta under en lämplig tidsperiod. Många patienter kan behöva behandling i flera år. Regelbunden omprövning rekommenderas för att bekräfta att fortsatt

behandling fortfarande är lämpligt för patienten.

Profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax hos vuxna

Behandlingen ska fortsätta under en lämplig tidsperiod. Regelbunden omprövning rekommenderas för att bekräfta att fortsatt behandling fortfarande är lämpligt för patienten.

Nocturn enures

Pediatrik population

Rekommenderade doser för:

- barn 6–10 år: 10 mg–20 mg. En lämpligare doseringsform ska användas till denna åldersgrupp.
- barn 11 år och äldre: 25 mg–50 mg dagligen.

Dosen ska höjas successivt.

Dosen ska administreras 1–1½ timme före sänggående.

Ett EKG ska tas innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom.

Behandlingsperiodens längd ska inte överstiga tre månader.

Om upprepade behandlingsskuror med amitriptylin behövs ska medicineringen kontrolleras med tre månaders mellanrum.

När behandlingen sätts ut ska amitriptylin trappas ner gradvis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedel kan ges i vanliga doser till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann dosering och, om möjligt, bestämning av koncentration i serum rekommenderas.

Cytokrom P450-hämmare av CYP2D6

Beroende på den enskilda patientens svar bör en mindre dos amitriptylin övervägas vid tillägg av en stark CYP2D6-hämmare (t.ex. bupropion, kinidin, fluoxetin, paroxetin) till amitriptylinbehandlingen (se avsnitt 4.5).

Kända långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller CYP2C19

Dessa patienter kan ha högre plasmakoncentrationer av amitriptylin och dess aktiva metabolit nortriptylin. Överväg en 50 % minskning av rekommenderad startdos.

Administreringssätt

Triptyl är avsett för oral användning.

Tabletterna ska sväljas med vatten.

Utsättande av behandling

När behandlingen avslutas ska läkemedlet successivt sättas ut under flera veckor.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Alla grader av AV-block eller andra arytmier och koronarinsufficiens.

Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Samtidig administrering av amitriptylin och MAO-hämmare kan orsaka serotonergt syndrom (en kombination av symtom, möjligen omfattande agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan sättas in 14 dagar efter utsättning av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare och efter minst ett dygn efter utsättning av reversibelt moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dagar efter utsättning av amitriptylin.

Svår leversjukdom.

Hos barn yngre än 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtarytmier och allvarlig hypotension uppträder sannolikt vid höga doser. De kan även förekomma hos patienter med preexisterande hjärtsjukdom vid normal dosering.

Förlängning av QT-intervall

Fall av QT-förlängning och arythmi har rapporterats under perioden efter marknadsföringen. Försiktighet rekommenderas hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med icke kompenserad hjärtsvikt, eller hos patienter som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel. Elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) är kända för att vara tillstånd som ökar risken för proarythmi.

Anestetika givet under behandling med tri-/tetracykliska antidepressiva medel kan ge ökad risk för arytmier och hypotoni. Om möjligt ska detta läkemedel sättas ut flera dagar före kirurgi. Om akut kirurgi inte kan undvikas ska anestesologen informeras om att patienten får behandling med detta läkemedel.

Stor försiktighet krävs vid administrering av amitriptylin till patienter med hypertyreos eller patienter som får tyreoidhormoner eftersom hjärtarytmier kan utvecklas.

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotoni.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet till patienter med krampsjukdomar, urinretention, prostatahypertrofi, hypertyreos, paranoidtillstånd och långt avancerad lever- eller hjärt-kärlsjukdom, pylorusstenos och paralytisk ileus.

Hos patienter med det sällsynta tillståndet grund främre kammare och trång kammarvinkel kan akut glaukom uppträda på grund av pupillvidgning.

Suicid/självordstankar

Depression är associerad med en ökad risk för självmordstankar, självsador och självmord (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att självmordsrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga självmordstankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för självmordstankar eller

självordsförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykisk störning påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter, särskilt högriskpatienter, skall övervakas noga under läkemedelsbehandlingen, i synnerhet under de tidiga faserna av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/självordstankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förskjutning mot den maniska fasen äga rum. Om patienten hamnar i en manisk fas ska amitriptylin sättas ut.

Liksom vad som beskrivs för andra psykofarmaka kan amitriptylin ge förändrat insulin- och glukossvar vilket gör att diabetesbehandling måste justeras hos diabetespatienter; dessutom kan den depressiva sjukdomen i sig påverka patientens glukosbalans.

Hyperpyrexia har rapporterats när tricykliska antidepressiva läkemedel givits tillsammans med antikolinergika eller neuroleptika, speciellt vid varm väderlek.

Efter långvarig användning kan utsättningssymptom som huvudvärk, allmän sjukdomskänsla, insomni och lättretlighet uppträda vid plötsligt utsättande.

Amitriptylin ska användas med försiktighet hos patienter som får SSRI (se ”Serotonergt syndrom” och avsnitt 4.2 och 4.5).

Serotonergt syndrom

Samtidigt administrering av Triptyl och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller vissa opioider (t.ex. tramadol, buprenorfin), kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5.).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas beroende på symtomens svårighetsgrad.

Nocturn enures

Ett EKG ska göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom. Amitriptylin mot enures ska inte ges i kombination med antikolinergika.

Självordstankar och suicidalt beteende kan också uppträda i den tidiga fasen av behandling med antidepressiva läkemedel mot andra sjukdomar än depression. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med enures.

Pediatrisk population

Säkerhetsdata från långtidsanvändning hos barn och ungdomar vad gäller tillväxt, mognad samt kognitiv utveckling och beteendeutveckling är inte tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential för amitriptylin att påverka andra läkemedel

Kontraindicerade kombinationer

MAO-hämmare (både icke-selektiva och selektiva A (moklobemid) och B (selegilin)) – risk för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3).

Kombinationer som inte rekommenderas

Sympatomimetika: Amitriptylin kan förstärka de kardiovaskulära effekterna av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin (t.ex. som beståndsdel i lokal och generell anestesi och peroral avsvällande medel (medel vid nässjukdomar).

Adrenerga neuronblockerare: Tricykliska antidepressiva läkemedel kan motverka den blodtryckssänkande effekten av centralt verkande antihypertensiva medel såsom guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin och metyldopa. Det är tillrådligt att se över all antihypertensiv behandling under behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel.

Antikolinergika: Tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka effekten av dessa läkemedel i ögat, centrala nervsystemet, tarmen och urinblåsan. Samtidig användning av dessa ska undvikas på grund av den ökade risken för paralytisk ileus, hyperpyrexi osv.

Läkemedel som ger förlängt QT-intervall, däribland antiarytmika såsom kinidin, antihistaminerna astemizol och terfenadin, vissa antipsykotiska medel (särskilt pimozid och sertindol), cisaprid, halofantrin och sotalol, kan ge ökad risk för ventrikulärytmi vid samtidigt behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av amitriptylin och metadon på grund av en möjlig additiv effekt på QT-intervallet och ökad risk för allvarlig hjärtpåverkan.

Försiktighet rekommenderas även vid samtidig administrering av amitriptylin och diuretika som framkallar hypokalemi (t.ex. furosemid).

Tioridazin: Samtidig administrering av amitriptylin och tioridazin (ett CYP2D6-substrat) ska undvikas på grund av hämning av tioridazinmetabolism och följaktligen ökad risk för hjärtbiverkningar.

Tramadol: Samtidig användning av tramadol (ett CYP2D6-substrat) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA), såsom amitriptylin ökar risken för krampanfall och serotonergt syndrom. Denna kombination kan dessutom hämma metabolismen av tramadol till den aktiva metaboliten, och därmed öka tramadolkoncentrationer, vilket i sin tur kan orsaka opioidtoxicitet.

Antimykotika såsom flukonazol och terbinafin ökar koncentrationerna av tricykliska medel i serum och åtföljande toxicitet. Detta har orsakat svimning och torsade de pointes.

Kombinationer som kräver försiktighet

CNS-depressiva medel: Amitriptylin kan förstärka den lugnande effekten av alkohol, barbiturater och andra CNS-depressiva medel.

Andra serotonerga läkemedel

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) eller vissa opioider (t.ex. buprenorfin), eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Potential för andra läkemedel att påverka amitriptylin

Tricykliska antidepressiva medel (TCA) däribland amitriptylin metaboliseras främst av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP2C19 i levern, vilka är polymorfa i populationen. Andra

isoenzymer involverade i metabolismen av amitriptylin är CYP3A4, CYP1A2 och CYP2C9.

CYP2D6-hämmare: Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en påtaglig ökning av plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva medel vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är stark CYP2D6-hämmare. Dosjustering av amitriptylin kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.2). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av amitriptylin med duloxetin, som är en måttlig CYP2D6-hämmare.

Andra cytokrom P450-hämmare: Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil) kan öka plasmakoncentrationerna av tricykliska antidepressiva och åtföljande toxicitet. Antimykotika såsom flukonazol (CYP2C9-hämmare) och terbinafin (CYP2D6-hämmare) har observerats öka serumkoncentrationerna av amitriptylin och nortriptylin.

Isoenzymerna CYP3A4 och CYP1A2 metaboliserar amitriptylin i mindre utsträckning. Fluvoxamin (en stark CYP1A2-hämmare) har dock visats öka plasmakoncentrationerna av amitriptylin, och denna kombination ska undvikas. Kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas vid samtidig användning av amitriptylin och starka CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itraconazol och ritonavir.

Tricykliska antidepressiva läkemedel och neuroleptika hämmar varandras metabolism. Detta kan leda till en sänkt krampröskel och krampanfall. Dosen av dessa läkemedel kan behöva justeras.

Cytokrom P450-inducerare: Orala preventivmedel, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan öka metabolismen hos tricykliska antidepressiva medel. Detta kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av tricykliska antidepressiva och minskat antidepressivt svar.

I närvaro av etanol ökade plasmakoncentrationerna av fritt amitriptylin och nortriptylinkoncentrationerna.

Natriumvalproat och valpromid kan öka amitriptylinkoncentrationen i plasma. Därför rekommenderas klinisk övervakning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade data om exponering för amitriptylin under graviditet.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Amitriptylin rekommenderas inte under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast efter noggrann analys av risk/nytta.

Under kronisk användning och efter administrering under de sista graviditetsveckorna kan neonatala utsättningssymtom förekomma. Detta kan omfatta lättretlighet, hypertoni, tremor, oregelbunden andning, svårt att amma, högljudd gråt samt eventuellt antikolinerga symtom (urinretention, förstoppning).

Amning

Amitriptylin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk (motsvarande 0,6–1 % av den maternella dos). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om amningen ska avbrytas eller om behandlingen med detta läkemedel ska avbrytas efter att hänsyn har tagits till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för modern.

Fertilitet

Amitriptylin minskade dräktighetsfrekvensen hos råttor (se avsnitt 5.3).
Det finns inga tillgängliga data om effekten av amitriptylin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amitriptylin är ett lugnande läkemedel.
Patienter som ordinerats psykofarmaka kan förväntas uppleva nedsatt uppmärksamhet och koncentrationsförmåga, och ska varnas avseende deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Dessa biverkningar kan förvärras vid samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Amitriptylin kan orsaka liknande biverkningar som andra tricykliska antidepressiva läkemedel. Vissa av nedanstående biverkningar, såsom huvudvärk, tremor, koncentrationsstörningar, förstoppning och nedsatt libido kan även vara symtom på depression och avtar vanligtvis när det depressiva tillståndet förbättras.

I nedanstående lista används följande konvention:

MedDRA organklass / rekommenderad term:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$);

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$);

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

MedDRA organklass	Frekvens	Rekommenderad term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmärgsdepression, agranulocytos, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Nedsatt aptit
	Ingen känd frekvens	Anorexi, ökning eller sänkning av blodsockervärdena
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Aggression
	Vanliga	Förvirringstillstånd, nedsatt libido, agitation
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, sömnlöshet, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucinationer, självmordstankar eller självmordsbeteende*
	Ingen känd frekvens	Paranoia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, tremor, yrsel, huvudvärk, talstörning (dysartri)
	Vanliga	Störningar i koncentrationsförmågan, smakstörningar, parestesi, ataxi
	Mindre vanliga	Krampanfall
	Mycket sällsynta	Akatisi, polyneuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidal störning
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsstörning
	Vanliga	Mydriasis
	Mycket sällsynta	Akut glaukom
	Ingen känd	Torra ögon

	frekvens	
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer, takykardi
	Vanliga	AV-block, grenblock
	Mindre vanliga	Kollapstillstånd, förvärrad hjärtsvikt
	Sällsynta	Arytmier
	Mycket sällsynta	Kardiomyopier, torsades de pointes
	Ingen känd frekvens	Överkänslighetsrelaterad myokardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypertermi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Täppt näsa
	Mycket sällsynta	Allergisk inflammation i lungblåsor och lungvävnad (alveolit, Löfflers syndrom)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, förstoppning, illamående
	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Förstorade salivkörtlar, paralytisk ileus
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus
	Mindre vanliga	Nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom)
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda, ansiktsödem
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urineringsstörningar
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	Vanliga	Trötthet, törst
	Sällsynta	Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktökning
	Vanliga	Avvikande EKG, förlängt QT-intervall i EKG, breddat QRS-komplex i EKG, hyponatremi
	Mindre vanliga	Förhöjt ögontryck
	Sällsynta	Viktnedgång Onormala levervärden, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda transaminaser

*Fall av självmordstankar eller suicidalt beteende har rapporterats under behandling med amitriptylin och direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Epidemiologiska studier främst på patienter över 50 år som använder SSRI eller tricykliska antidepressiva läkemedel har visat en ökad risk för frakturer. Verkningsmekanismen bakom den ökade risken för frakturer är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets balans mellan nytta och risk. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Antikolinerga symtom: Mydriasis, takykardi, urinretention, torra slemhinnor, minskad peristaltik. Kramper. Feber. Plötslig CNS-depression. Sänkt medvetandegrad som kan leda till koma. Andningsdepression.

Hjärtsymtom: Arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotoni, kardiogen chock. Metabol acidosis, hypokalemi, hyponatremi. Finns av Brugadas syndrom och EKG med Brugadamönster vid överdosering av amitriptylin har rapporterats i litteraturen och genom övervakningen efter läkemedlets introduktion på marknaden.

Intag av ≥ 750 mg av en vuxen kan resultera i allvarlig toxicitet. Effekterna vid överdosering kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och annan psykofarmaka. De individuella variationerna vid överdosering är stora. Överdoser av amitriptylin hos barn kan få allvarliga konsekvenser. Barn är särskilt känsliga för koma, hjärttoxicitet, andningsdepression, krampanfall, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, dåsighet, illamående, kräkningar och hyperglykemi.

Vid uppvaknande är ny förvirring, agitation, hallucinationer och ataxi möjliga.

Behandling

1. Sjukhusvård (intensivvårdsavdelning) vid behov. Behandlingen är symptomatisk och understödjer organfunktionerna.
2. Bedöm och säkerställ funktion i luftvägar, andning och cirkulation. Öppna en intravenös infart. Noggrann övervakning är nödvändig även i okomplicerade fall.
3. Undersök patienten för kliniska tecken. Kontrollera urin och elektrolyter – övervaka för låga kaliumvärden och urinproduktion. Kontrollera arteriella blodgaser avseende acidosis. Ta ett EKG – undersök om QRS $> 0,16$ sekunder.
4. Vid överdosering av flera läkemedel får flumazenil inte ges för att upphäva bensodiazepintoxicitet.
5. Överväg ventrikelsköljning endast om det har gått mindre än en timme efter en potentiellt dödlig överdos.
6. Ge 50 g aktivt kol om det har gått mindre än en timme sedan läkemedlet togs.
7. Öppna luftvägar säkerställs med intubation vid behov. Respiratorbehandling rekommenderas med tanke på eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktionen i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande fattas från fall till fall.
 - breddade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
 - cirkulationssvikt
 - hypotoni
 - hypertermi
 - krampanfall
 - metabol acidosis
8. Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.
9. Patienter som har tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
10. Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en påfallande lång tid.

11. Eftersom överdosering ofta är avsiktlig kan patienterna göra självmordsförsök på andra sätt under återhämtningsfasen. Med denna läkemedelsgrupp har det förekommit dödsfall både på grund av avsiktlig och oavsiktlig överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Psykoanaleptika, icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare
ATC-kod: N06AA09

Verkningsmekanism

Amitriptylin är ett tricykliskt antidepressivt läkemedel och ett analgetikum. Det har påtagliga antikolinerga och lugnande effekter. Det hämmar återupptaget och inaktiveringen av noradrenalin och serotonin vid nervterminaler. Hämmningen av återupptaget av dessa monoaminerga signalsubstanser förstärker deras aktivitet i hjärnan. Detta verkar ha samband med den lindrande verkan.

Det hämmar även natrium-, kalium- och NMDA-kanalernas aktivitet både i centrala nervsystemet och i ryggmärgen. De noradrenalin-, natrium- och NMDA-medierade effekterna förklarar verkan vid neuropatisk smärta samt förebyggande av kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax. Amitriptylins smärtlindrande effekt är inte kopplad till dess antidepressiva egenskaper.

Tricykliska antidepressiva läkemedel har i viss utsträckning affinitet för muskarin- och histamin H1-receptorer.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för amitriptylin har påvisats vid behandling av följande indikationer hos vuxna:

- egentlig depression
- neuropatisk smärta
- profylax av kronisk huvudvärk av spänningstyp
- migränprofylax.

Effekt och säkerhet av amitriptylin har påvisats vid behandling av nocturn enures hos barn som är 6 år och äldre (se avsnitt 4.1).

Rekommenderade doser anges i avsnitt 4.2. För behandling av depression har doser på högst 200 mg dagligen, och ibland har högst 300 mg dagligen använts endast till svårt deprimerade patienter i sjukhusvård.

Den antidepressiva och smärtlindrande effekten inträder normalt efter 2–4 veckor. Den lugnande effekten är inte fördröjd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral administrering av tabletter leder till maximala serumkoncentrationer efter cirka fyra timmar. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ timmar; variationsintervall 1,93–7,98 timmar). Efter en peroral 50 mg dos är genomsnittligt $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; variationsintervall 10,85–45,70 ng/ml (111,57 \pm 34,64 nmol/l; variationsintervall 39,06–164,52 nmol/l). Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet är 53 % ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; variationsintervall 0,219–0,756).

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen (V_d)_β beräknad efter intravenös administrering är 1221 ±280 l; variationsintervall 769–1702 l (16±3 l/kg).

Cirka 95 % är bundet till plasmaproteiner.

Amitriptylin och dess huvudmetabolit nortriptylin passerar placentabarriären.

Små mängder amitriptylin och nortriptylin utsöndras i bröstmjolk hos ammande mödrar. Förhållandet mellan mjölkkoncentrationer och plasmakoncentrationer hos kvinnor är cirka 1:1. Den uppskattade dagliga exponeringen för spädbarn (amitriptylin + nortriptylin) är i genomsnitt 2 % av moderns motsvarande viktrelaterade amitriptylindoser (mg/kg) (se avsnitt 4.6).

Metabolism

In vitro fortskrider metabolismen av amitriptylin främst via demetylering (CYP2C19, CYP3A4) och hydroxylering (CYP2D6) följt av konjugering med glukuronsyra. Andra inblandade isoenzymer är CYP1A2 och CYP2C9. Metabolismen är föremål för genetisk polymorfism. Den viktigaste aktiva metaboliten är den sekundära aminen, nortriptylin.

Nortriptylin är en starkare hämmare av noradrenalin än serotoninupptag, medan amitriptylin hämmar upptaget av noradrenalin och serotonin i lika stor utsträckning. Andra metaboliter såsom cis- och trans-10-hydroxiamitriptylin och cis- och trans-10-hydroxinortriptylin har samma profil som nortriptylin men är avsevärt svagare. Endast mycket små mängder demetylnortriptylin och amitriptylin-N-oxid finns i plasma, den sistnämnda är nästan helt inaktiv. Alla metaboliter har svagare antikolinerg verkan än amitriptylin och nortriptylin. I plasma är mängden av totalt 10-hydroxinortriptylin störst men de flesta metaboliter är konjugerade.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering ($t_{1/2}$) av amitriptylin efter peroral administrering är cirka 25 timmar (24,65±6,31 timmar; variationsintervall 16,49–40,36 timmar). Genomsnittlig systemisk clearance (Cl_s) är 39,24±10,18 l/timmar, variationsintervall 24,53–53,73 l/timmar.

Utsöndring sker främst via urinen. Renal utsöndring av oförändrat amitriptylin är obetydlig (cirka 2 %).

Jämviktskoncentrationer i plasma av amitriptylin + nortriptylin uppnås inom en vecka för de flesta patienter. Vid jämviktskoncentrationer i plasma finns det ungefär lika stora mängder amitriptylin som nortriptylin dygnet runt efter behandling med konventionella tabletter tre gånger dagligen.

Äldre patienter

Längre halveringstider och minskade orala clearance-värden (Cl_o) har påvisats hos äldre patienter på grund av minskad metabolism.

Nedsatt leverfunktion

Nedsatt leverfunktion kan minska extraktionen i levern och orsaka högre plasmakoncentrationer. Försiktighet ska iakttas vid behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion påverkar inte kinetiken.

Polymorfism

Metabolismen är föremål för genetisk polymorfism (CYP2D6 och CYP2C19) (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Plasmakoncentrationerna av amitriptylin och nortriptylin kan variera stort mellan individer och ingen tydlig korrelation med det terapeutiska svaret har påvisats.

Terapeutiska plasmakoncentrationer vid egentlig depression är cirka 80–200 ng/ml (\approx 280–700 nmol/l) (för amitriptylin + nortriptylin). Nivåer över 300–400 ng/ml förknippas med en ökad risk för funktionsstörningar i hjärtat i form av breddat QRS-komplex eller AV-block.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Amitriptylin hämmade jonkanalerna som ansvarar för hjärtats repolarisering (hERG-kanaler) vid koncentrationer i det övre mikromolära intervallet av terapeutiska plasmakoncentrationer. Amitriptylin kan därmed öka risken för hjärtarytmier (se avsnitt 4.4).

Den genotoxiska potentialen hos amitriptylin har undersökts i ett flertal studier *in vitro* och *in vivo*. Även om resultaten av dessa undersökningar delvis är motstridiga kan möjligheten för uppkomst av kromosomavvikelser inte uteslutas. Långtidsstudier gällande karcinogenicitet har inte utförts.

I reproduktionsstudier observerades inga teratogena effekter i möss, råttor eller kaniner när amitriptylin gavs oralt i doser på 2–40 mg/kg/dygn (upp till 13 gånger den högsta rekommenderade dosen till människor på 150 mg/dygn eller 3 mg/kg/dygn för en patient som väger 50 kg). Data i litteraturen tyder dock på en risk för missbildningar och fördröjd ossifikation hos möss, hamstrar, råttor och kaniner vid doser 9–33 gånger den högsta rekommenderade dosen. Läkemedlet kan möjligen påverka fertilitet hos råttor eftersom det medförde en lägre dräktighetsfrekvens. Orsaken till denna effekt på fertiliteten är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Majsstärkelse
Povidon
Kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

10 mg tablett
Sackaros
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat
Glycerol
Polysorbat
Patentblått (E131)

25 mg tablett

Sackaros
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat
Glycerol
Polysorbat
Kinolingult (E104)

50 mg tablett
Sackaros
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Magnesiumstearat
Glycerol
Polysorbat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk och HDPE-lock.

10 mg tabl.: 30 och 100 tabletter

25 mg tabl.: 100 tabletter

50 mg tabl.: 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg tablett: 759

25 mg tablett: 760

50 mg tablett: 761

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 1964

Datum för den senaste förnyelsen: 19 januari 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

29.6.2023