

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Klotriptyl tabletti, kalvopäällysteinen
Klotriptyl mite tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Klotriptyl: Yksi tabletti sisältää amitriptyliinihydrokloridia 12,5 mg vastaten amitriptyliiniä 10,8 mg ja klooridiatsepoksidia 10,0 mg.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää laktoosia 88,4 mg (monohydraattina).

Klotriptyl mite: Yksi tabletti sisältää amitriptyliinihydrokloridia 14,15 mg vastaten amitriptyliiniä 12,5 mg ja klooridiatsepoksidia 5,0 mg.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi tabletti sisältää laktoosia 28,5 mg (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Klotriptyl: Tabletti, kalvopäällysteinen.
Vihreä, kupera, kalvopäällysteinen tabletti.

Klotriptyl mite: Tabletti, kalvopäällysteinen.
Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen, jakourteellinen tabletti.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lievät depressiotilat ja niihin liittyvä unettomuus.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset

Depressioissa, joissa ahdistuneisuus on vallitseva oire (toivottaessa erityisesti anksiolyyttistä vaikutusta) 1–3 tablettia vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa hoitovasteesta riippuen 6–8 tablettiin vuorokaudessa. Annoksen nostossa on syytä huomioida yksilölliset erot lääkkeen siedettävyyden suhteen, potilaan ikä, samanaikaiset muut sairaudet (ks. kohta 4.4) ja lääkehoito (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Klotriptyl-valmisteiden käyttö on vasta-aiheista lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa (ks. kohta 4.3).

Iäkkäät potilaat

Hoito tulisi aloittaa pienimmällä suositellulla annoksella. Annosta suurennetaan vähitellen vasteen ja sietokyvyn mukaan (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Feokromosytooma
- *Myasthenia gravis*
- Vaikea uniapnea
- Vaikea hengitysvajaus
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Bentsodiatsepiinien aiheuttama paradoksaalinen kiihtymys
- Välitön sydäninfarktin jälkeinen toipumisaika
- Haarakatkokset
- Hoitamaton sulkukulmaglaukooma
- Akuutti alkoholi-, barbituraatti- ja opiaattimyrkytys

Samanaikainen hoito MAOI-valmisteilla (monoamiinioksidaasin estäjät) on vasta-aiheista (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Samanaikainen hoito amitriptyliinillä ja MAOI-valmisteilla voi aiheuttaa serotoniinioireyhtymän (yhdistelmä oireita, joka voi sisältää kiihtymystä, sekavuutta, vapinaa, myoklonuksen ja hypertermiaa). Amitriptyliinihoito voidaan aloittaa 14 vuorokautta sen jälkeen kun hoito irreversibileillä, epäselektiivisillä MAOI-valmisteilla on lopetettu, ja vähintään yksi vuorokausi sen jälkeen kun hoito reversibileillä moklobemidilla on lopetettu. Hoito MAO:n estäjällä voidaan aloittaa 14 vuorokautta amitriptyliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

QT-ajan pidentyminen

Amitriptyliiniä sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu QT-ajan pidentymis- ja rytmihäiriötapauksia markkinoilletulon jälkeisenä aikana. Varovaisuuden noudattaminen on tarpeen niiden potilaiden kohdalla, joilla on merkittävä bradykardia, kompensoitumaton sydämen vajaatoiminta tai jotka käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä. Elektrolyyttihäiriöiden (hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia) tiedetään lisäävän rytmihäiriöiden riskiä.

Serotoniinioireyhtymä

Klotriptyyl-valmisteen 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.

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

Klotriptyyl-valmisteen ja opioidien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, koomaa ja kuoleman. Näiden riskien vuoksi sedatiivisia lääkkeitä, kuten bentsodiatsepiineja ja vastaavanlaisia lääkkeitä, kuten Klotriptyyl-valmistetta, voidaan määrätä samanaikaisesti opioidien kanssa vain sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.

Jos potilaalle päätetään määrätä Klotriptyyl-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä

pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhykestoinen (ks. myös yleiset annossuositukset kohdassa 4.2).

Potilasta on seurattava tarkkaan hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. On erittäin suositeltavaa neuvoa potilasta ja hänen läheisiään tarkkailemaan näitä oireita (ks. kohta 4.5).

Itsemurha/itsemurha-ajatukset tai masennuksen paheneminen

Masennukseen liittyy lisääntynyt alttius itsemurha-ajatuksiin, itsensä vahingoittamiseen ja itsemurhiin (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä alttius säilyy, kunnes itse taudissa tapahtuu merkittävää paranemista. Koska paranemista ei ehkä tapahdu ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloituksesta, tulee potilaita seurata tarkoin siihen saakka, että paranemista tapahtuu. Kliinisen kokemuksen perusteella tiedetään, että itsemurha-alttius kasvaa taudin paranemisen alkuvaiheessa. Itsemurhavaaran vuoksi masennuspotilaalle ei pitäisi määrätä suuria määriä trisyklisiä antidepressantteja yhdellä kertaa.

Myös muihin psykiatriisiin käyttöaiheisiin, mihin amitriptyliiniä sisältäviä valmisteita voidaan määrätä, voi liittyä lisääntynyt alttius itsemurhaan liittyviin tapahtumiin. Lisäksi nämä muut sairaudet tai oireet voivat esiintyä yhtä aikaa masennuksen kanssa. Siksi samat varoitukset kuin hoidettaessa vaikeasti masentuneita potilaita tulee ottaa huomioon hoidettaessa potilaita, joilla on näitä muita psykiatrisia oireita.

Potilaat, joilla on aiemmin ollut itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, tai joilla on merkittävässä määrin itsemurhaan liittyviä ajatuksia ennen hoidon aloitusta, ovat alttiimpia itsemurha-ajatuksille ja -yrityksille, ja heitä tulee tarkkailla erityisesti hoidon aikana. Meta-analyysi lumekontrolloiduilla psykiatrisilla aikuispotilailla tehdyistä masennuslääketutkimuksista osoitti, että alle 25-vuotiailla potilailla alttius itsemurhakäyttäytymiseen lisääntyi masennuslääkettä saaneilla verrattuna lumelääkettä saaneisiin. Riskialttiita potilaita tulee seurata tarkkaan etenkin hoidon alkuvaiheessa ja kun tehdään muutoksia annostukseen. Potilaiden (ja heidän hoitajiensa) tulee kiinnittää huomiota mahdolliseen masennuksen pahenemiseen, itsemurhakäyttäytymiseen tai -ajatusten lisääntymiseen tai outoon käytökseen. Jos tällaista esiintyy, tulee välittömästi hakeutua lääkärin hoitoon.

Pediatriset potilaat

Valmistetta ei tule käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon. Ei ole osoitettu, että trisykliset masennuslääkkeet tehoaisivat masennukseen tässä ikäryhmässä. Muita masennuslääkkeitä koskevissa tutkimuksissa niihin on nuorilla ja lapsilla liittynyt lisääntyneitä itsemurhayrityksiä ja itsemurha-ajatuksia sekä vihamielisyyttä. Riskiä ei voida sulkea pois myöskään Klotriptyl-valmisteiden osalta. Lisäksi trisyklisiin masennuslääkkeisiin liittyy sydän- ja verisuonihaittojen riski kaikissa ikäryhmissä. Tämän lääkeryhmän pitkän käytön turvallisuutta/vaikutusta lasten ja nuorten kasvamiseen, kypsymiseen sekä kognitiiviseen kehittymiseen ja käyttäytymisen kehitykseen ei tunneta.

Muut

Eryistä varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Klotriptyl-valmistetta potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta, rytmihäiriöitä ja erityisesti potilaille, joilla on sydämen johtumishäiriöitä. Myös hoidettaessa maksan, munuaisten tai keuhkojen vajaatoimintaa sairastavia, diabeetikkoja, epileptikkoja, iäkkäitä, uniapneaa tai porfyriaa sairastavia on noudatettava huomattavaa varovaisuutta ja pyrittävä pienimpään tehokkaaseen annokseen. Amitriptyliini voi olla haitallista parkinsonismia sairastaville ja antikolinergiselle vaikutukselle herkille potilaille, kuten sulkukulmaglaukoomaa tai eturauhasen liikakasvua sairastaville.

Ristiallergian vaaran vuoksi varovaisuutta on noudatettava annettaessa Klotriptyl-valmistetta potilaalle, joka on allerginen jollekin bentsodiatsepiinille tai trisykliselle masennuslääkkeelle.

Amitriptyliini kuten muut antidepressiiviset lääkkeet voi provosoida maanisen jakson alkamisen siihen alttiilla potilailla. Manian oireiden ilmaantuessa Klotriptyl-lääkitys on lopetettava ja maniaan aloitettava asianmukainen lääkitys.

Amitriptyliiniä on käytettävä varoen yleisanestesian yhteydessä. Yleisanesteettien ja trisyklisten mielialälääkkeiden samanaikaisen käytön seuraksena hypotension ja rytmihäiriöiden riski kasvaa.

Varovaisuutta on yhteisvaikutusvaaran vuoksi noudatettava annettaessa Klotriptyl-valmistetta potilaalle, joka saa myös muita metaboloituvia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Pitkäaikainen bentsodiatsepiinihoito altistaa tottumiselle, riippuvuudelle ja väärinkäytölle. Jotta riski lääkeaineriippuvuuden kehittymiseen olisi mahdollisimman pieni, tulisi bentsodiatsepiineja määrätä vain huolellisen harkinnan jälkeen ja mahdollisimman lyhyeksi ajaksi. Jatkohoidon tarpeellisuutta tulisi seurata huolellisesti. Pitkäaikaishoito on perusteltua ainoastaan hyödyn ja riskin huolellisen arvioinnin jälkeen. Tarvittaessa voidaan lääkitystä jatkaa pelkkää amitriptyliiniä sisältävällä valmisteella.

Lääkitystä lopetettaessa annostusta on pienennettävä vähitellen vieroitusoireiston ehkäisemiseksi. Vieroitusoireiden ilmaantuminen vaihtelee muutamasta tunnista viikkoon tai pidempään. Vähemmän vakavissa tapauksissa symptomaattiset vieroitusoireet saattavat rajoittua vapinaan, levottomuuteen, unettomuuteen, ahdistuneisuuteen, päänsärkyyn ja keskittymisvaikeuksiin. Hikoilua, lihasten ja vatsan kouristelua ja havaintokyvyn muutoksia saattaa kuitenkin esiintyä. Harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt delirium- ja kouristuskohtauksia. Vieroitusoireiden ilmaantuessa lääkärin huolellinen seuranta ja potilaan tukeminen ovat välttämättömiä.

Klooridiatsepoksidin eliminaatio on tavanomaista hitaampaa iäkkäillä ja lihavilla potilailla.

Klotriptyl-valmisteen käyttö voi aiheuttaa silmien kuivumista, mikä voi olla haitallista piilolinssien käytön yhteydessä.

Tabletit sisältävät laktoosia (ks. kohta 2). 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

MAO:n estäjät:

Yhteiskäyttö MAO:n estäjien kanssa (ei-selektiiviset sekä MAO A -selektiiviset (moklobemidi) ja MAO B -selektiiviset (selegiliini)) on vasta-aiheista serotoniinireyhtymän riskin takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Muut serotonergiset lääkevalmisteet:

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

Opioidit:

Additiivisen keskushermostoa lamaavan vaikutuksen vuoksi sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien ja vastaavanlaisten lääkkeiden, kuten Klotriptyl-valmisteen, samanaikainen käyttö opioidien kanssa lisää sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä. Annostusta ja samanaikaisen hoidon kestoa on rajoitettava (ks. kohta 4.4).

CYP2D6:n estäjät:

Amitriptyliini ja muut CYP 2D6:n kautta metaboloituvat aineet voivat estää toistensa metaboliaa. Isoentsyymien 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 amitriptyliinin pitoisuuksien seuraamista plasmasta aina, kun Klotriptyl-valmistetta annetaan yhdessä sellaisen lääkkeen kanssa, jonka tiedetään olevan voimakas CYP2D6:n estäjä. Klotriptyl-annoksen säätäminen voi olla tarpeen. Varovaisuutta suositellaan, jos Klotriptyl-valmistetta annetaan samanaikaisesti duloksetiin (CYP2D6:n kohtalainen estäjä) kanssa.

Muut:

Klooridiatsepoksidi ja amitriptyliini voimistavat myös muiden aineiden, esimerkiksi alkoholin, sedatiivien, anksiolyyttien, antidepressanttien, antipsykoottien, unilääkkeiden ja antihistamiinien, keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

Amitriptyliini voimistaa muiden antikolinergisten aineiden vaikutuksia ja voi mahan ja suolen tyhjenemistä hidastaessaan vaikuttaa muiden aineiden imeytymiseen.

Amitriptyliini voi heikentää klonidiinin verenpainetta laskevaa vaikutusta.

Amitriptyliinin käyttö muiden rytmihäiriöille altistavien aineiden kanssa lisää arytmiariskiä.

Amitriptyliini voi pidentää varfariinia saavien protrombiiniaikaa.

Sympatomimeetit, levodopa ja tyroksiini voivat yhdessä amitriptyliinin kanssa aiheuttaa voimakkaan sympaattisen tonuksen, lisätä rytmihäiriöriskiä ja nostaa verenpaineen vaarallisen korkeaksi. Amitriptyliiniä saavilla potilailla adrenaliini saattaa aiheuttaa myös käänteisreaktion.

Trisykliset masennuslääkkeet voivat pidentää QT-aikaa. Amitriptyliinin yhteiskäyttö muiden QT-aikaa pidentävien (esim. tietyt rytmihäiriölääkkeet, makrolidiantibiootit ja antipsykootit) sekä elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien (esim. diureetit) lääkkeiden kanssa voi lisätä kammiotymioiden riskiä.

Lisäksi metyyliifenidaatti, kalsiuminestäjät, simetidiini, dekstropropoksifeeni ja flukonatsoli voivat estää amitriptyliinin metaboliaa. Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seuranta.

Disulfiraami nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta.

Karbamatsepiini, fenobarbitaali, tupakointi, mäkikuisma- ja omepratsoli voivat nopeuttaa amitriptyliinin eliminaatiota.

Suoliston motiliteettia hidastavat aineet, kuten morfiini ja petidiini, hidastavat klooridiatsepoksidin imeytymistä, kun taas motiliteettia kiihdyttävät aineet, kuten metoklopramidi ja sisapridi, nopeuttavat imeytymistä.

Klooridiatsepoksidin eliminaatiota voivat hidastaa ehkäisytabletit, disulfiraami, simetidiini ja ketokonatsoli.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Amitriptyliini ja klooridiatsepoksidi läpäisevät istukan. Ne aiheuttavat suurina annoksina joillekin eläinlajeille sikiövaurioita, mutta ihmisellä kummankaan ei kuitenkaan tiedetä olevan teratogeeninen. Klotriptyl-valmistetta ei saa käyttää raskauden varhaisessa vaiheessa, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Jos Klotriptyl-valmistetta halutaan käyttää raskauden aikana, odotettu terapeuttinen hyöty on punnittava sikiöön mahdollisesti kohdistuvaan riskiin nähden. Äidin loppuraskauden aikana käyttämä amitriptyliini ja klooridiatsepoksidi voivat aiheuttaa vieroitusoireita, hypotermiaa, hypotoniaa, keskivaikeaa hengityslamaa, velttoutta ja antikolinergisiä oireita sekä lisätä vapaan bilirubiinin pitoisuutta vastasyntyneessä. Amitriptyliini ja klooridiatsepoksidi erittyvät ihmisen

rintamaitoon Imetyksenaikaista käyttöä on tästä syystä pyrittävä välttämään.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lääke voi heikentää kykyä kuljettaa moottoriajoneuvoa tai tehdä tarkkaa keskittymistä vaativia tehtäviä. Sekä amitriptyliini että klooridiatsepoksidi aiheuttavat sedaatiota ja motorisen suorituskyvyn heikkenemistä. Erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana Klotriptyl-valmistetta saavien potilaiden kyky ajaa autoa ja suoriutua tarkkuutta vaativista tehtävistä on heikentynyt. Hoidon jatkuessa sedatoivaa vaikutusta kohtaan kuitenkin ilmenee toleranssia.

4.8 Haittavaikutukset

Amitriptyliini voi aiheuttaa antikolinergisiä haittoja, kuten suun kuivumista. Se salpaa myös alfareseptoreita ja voi aiheuttaa ortostaattista hypotensiota. Amitriptyliini ja klooridiatsepoksidi aiheuttavat annoksesta riippuvaa keskushermoston lamaa.

Bentsodiatsepiinit voivat erityisesti pitkittyneessä hoidossa aiheuttaa tottumista ja riippuvuutta. Hoidon äkillinen keskeyttäminen voi johtaa ahdistuneisuuteen, unettomuuteen ja kouristuksiin (ks. kohta 4.4).

Amitriptyliini altistaa rytmihäiriöille erityisesti suurina annoksina ja muiden sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa käytettäessä (ks. kohta 4.5).

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.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

Harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Agranulosytoosi, eosinofilia, leukosytopenia, trombosytopenia	
Umpieritys			ADH-hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä ja hyponatremia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Ruokahalun lisääntyminen ja painonnousu, verensokerin muutokset	Ruokahaluttomuus ja painon lasku, hikoilu hypertermia	
Psyykkiset häiriöt		Depressio, sekavuus ja delirium etenkin iäkkäillä, mania, käyttäytymishäiriöt	Hallusinaatiot	
Hermosto	Muistihäiriöt, ataksia, annoksesta riippuva	Epileptistyyppiset kouristukset	Anterogradinen amnesia, päänsärky, tokkuraisuus, paradoksaalinen	

	keskushermoston lama (sedaatio, väsymys)		kihtyneisyys, vapina, perifeerinen neuropatia, ekstrapyramidaaliset oireet	
Silmät	Akkommodaatio-vaikkeudet, näköhäiriöt	Sulkukulma-glaukooman akutisoituminen		Kuivasilmäisyys
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus		
Sydän	QT-ajan pidentyminen, sykkeen nousu	Rytmi- ja johtumishäiriöt		
Verisuonisto	Ortostaattinen hypotensio	Hypertensio, huimaus		
Ruuansulatuselimistö	Suun kuivuminen, ummetus	Hapan tai metallin maku suussa, suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi	Paralyyttinen ileus	
Maksa ja sappi		Kolestaattinen ikterus, hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudus		Nokkosihottuma, dermatiitti, kutina, valoyliherkkyys, angioedeema		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkös			
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio, inkontinenssi		
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi, priapismi, ejakulaatiovaikkeudet, gynekomastia, galaktorrea		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon 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

Klooridiatsepoksidi

Yliannoksena klooridiatsepoksidi aiheuttaa lähinnä tavanomaisten sivuvaikutustensa voimistumista; hyvin suurista annoksista voi seurata hypotermia, hypotensio ja hengityslama. Aikuiselle kohtalaisen myrkytyksen aiheuttaa noin 500 mg klooridiatsepoksidia. Pelkän klooridiatsepoksidin aiheuttamat hengenvaaralliset myrkytykset ovat harvinaisia, alkoholi ja muut keskushermostoa lamaavat aineet kuitenkin lisäävät klooridiatsepoksidin myrkyllisyyttä.

Amitriptyliini

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, kammiovärinä). 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 (Klotriptyl-pakkauksessa enintään 1,1 g, Klotriptyl mite -pakkauksessa enintään 1,25 g). Samanaikainen alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö voi pahentaa yliannostuksen vaikutuksia. Yksilöllinen vaste yliannokselle vaihtelee suuresti. Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapset ovat erittäin alttiita koomalle, kardiotoxisuudelle, hengityslamalle, kouristuskohtauksille, hyponatremialle, letargialle, sinustakykardialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja hyperglykemialle.

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 aktiivihiehtä.
7. Hengitysteiden avoimuus varmistetaan tarvittaessa intuboinnilla. 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 rbdomyolyysin 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, masennuslääkkeiden ja muiden psyykenlääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: N06CA01.

Klooridiatsepoksidi, kuten muutkin bentsodiatsepiinit, sitoutuu GABA_A-reseptorikompleksissa bentsodiatsepiinireseptoriin ja tehostaa gamma-aminovoihapon neurotransmissiota estävää vaikutusta. Vaikutukset kohdistuvat lähes yksinomaan keskushermostoon. Pienet pitoisuudet vaikuttavat lähinnä anksiolyyttisesti, pitoisuuden noustessa ilmaantuvat myös kouristuksia estävä vaikutus, sedaatio, amnesia, lihaksia relaksaiva vaikutus, hypnoottinen vaikutus ja anestesia.

Amitriptyliini on trisyklisiin masennuslääkkeisiin kuuluva tertiaarinen amiini. Se estää jokseenkin yhtä tehokkaasti sekä noradrenaliinin että 5-hydroksitryptamiinin takaisinottoa synapsiraosta presynaptiseen hermosoluun ja voimistaa siten näitten amiinien vaikutusta. Lisäksi se salpaa muskariini-, H₁- ja α₁-reseptoreita ja heikosti myös dopamiinireseptoreita. Amitriptyliini kohottaa depressiivisten ihmisten mielialaa aiheuttamatta euforiaa sekä parantaa keskittymis- ja aloitekykyä. Kliinisten vaikutusten ilmenemiseen kuuluu 2–4 viikkoa hoidon alusta. Normaaliala mielialaa amitriptyliini ei kohota.

5.2 Farmakokineetiikka

Klooridiatsepoksidi imeytyy täydellisesti ruuansulatukanavasta, eikä sillä ei ole merkittävää alkureitin aineenvaihduntaa. Huippupitoisuus tulee seerumiin 1–2 tunnissa suun kautta annostelusta. Klooridiatsepoksidista on plasmassa vapaana 4–8 %, ja sen jakaantumistilavuus on 0,3 l/kg. Se läpäisee istukan ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Klooridiatsepoksidin puoliintumisaika on keskimäärin 10–15 tuntia. Se metaboloituu farmakologisesti merkittäviksi aktiivisiksi metaboliiteiksi: norklooridiatsepoksidiksi (puoliintumisaika 60 t), nordiatsepaamiksi (30–200 t) ja demoksepaamiksi (45 t). Klooridiatsepoksidi erittyy inaktiivisena laktaamina ja konjugoituneina metaboliiteinaan virtsaan.

Amitriptyliini imeytyy lähes täydellisesti ruuansulatukanavasta, mutta alkureitin aineenvaihdunnan vuoksi sen hyötyosuus on n. 50 %. Huippupitoisuus tulee seerumiin 4–8 tunnissa suun kautta annostelusta. Amitriptyliinistä on plasmassa vapaana 5 % ja sen jakaantumistilavuus on 15 l/kg. Se läpäisee istukan ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Amitriptyliinin puoliintumisaika on 10–28 tuntia. Se metaboloituu aktiivisiksi metaboliiteiksi: nortriptyliiniksi, hydroksi-amitriptyliiniksi ja hydroksinortriptyliiniksi, joista nortriptyliinillä (puoliintumisaika 30 t) on huomattava kliininen merkitys. Hydroksylaatioreaktiot katalysoi sytokromi P450 2D6. Amitriptyliini erittyy virtsaan pääasiassa hydroksyloituneina metaboliiteina ja niiden konjugaatteina. Maksan vajaatoimintaa sairastavat, iäkkäät ja geneettisesti hitaat metaboloijat eliminoivat amitriptyliiniä tavanomaisesti hitaammin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Klooridiatsepoksidi on rotille teratogeeninen hyvin suurina annoksina. Amitriptyliinillä ei ole karsinogeenistä vaikutusta. Amitriptyliini ja muut trisykliset masennuslääkkeet ovat teratogeenisiä kanoilla ja kaniineilla, mutta eivät rotilla eivätkä hiirillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Klotriptyl:

Tabletoidin:

maissitärkkelys
laktoosimonohydraatti
tärkkelys, esigelatinoitu
povidoni
selluloosa, mikrokiteinen
magnesiumstearaatti
liivate.

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
makrogoli 300
kinoliinikaltainen (E 104)
patenttisininen (E 131).

Klotriptyl mite:

Tabletoidin:

maissitärkkelys
laktoosimonohydraatti
tärkkelys, esigelatinoitu
povidoni
krospovidoni
selluloosa, mikrokiteinen
magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
makrogoli 300.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Klotriptyl: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Klotriptyl mite: Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Klotriptyl ja Klotriptyl mite: Ruskea lasitölkki (tyyppi III), jossa alumiininen kierrekorkki ja kuivatusaineena silikageelikapseli. 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Klotriptyl: 6297
Klotriptyl mite: 8078

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Klotriptyl:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 10.11.1971
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.2.2008

Klotriptyl mite:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.1.1981
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.12.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Klotriptyl filmdragerad tablett
Klotriptyl mite filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Klotriptyl: En tablett innehåller 12,5 mg amitriptylinhydroklorid, som motsvarar 10,8 mg amitriptylin, och 10,0 mg klordiazepoxid.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 88,4 mg laktos (som monohydrat).

Klotriptyl mite: En tablett innehåller 14,15 mg amitriptylinhydroklorid, som motsvarar 12,5 mg amitriptylin, och 5,0 mg klordiazepoxid.

Hjälpämne med känd effekt: en tablett innehåller 28,5 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Klotriptyl: Filmdragerad tablett.
Grön, konvex, filmdragerad tablett.

Klotriptyl mite: Filmdragerad tablett.
Vit eller nästan vit, rund, konvex filmdragerad tablett med brytskåra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lindriga depressionstillstånd och tillhörande sömnlöshet.

4.2 Dosering och administreringsätt

Vuxna

Vid depression där ångest är ett dominerande symptom (anxiolytisk effekt som mål) ges 1–3 tabletter dagligen. Dosen kan ökas till 6–8 tabletter dagligen beroende på terapeutiskt svar. Vid doshöjning ska hänsyn tas till individuella skillnader i tolerabilitet av läkemedlet, patientens ålder, andra samtidigt sjukdomar (se avsnitt 4.4) och läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Klotriptyl är kontraindicerat för barn och ungdomar yngre än 18 år (se avsnitt 4.3).

Äldre patienter

Behandlingen ska inledas med lägsta rekommenderade dos. Dosen ökas gradvis beroende på behandlingssvar och tolerabilitet (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Feokromocytom
- *Myasthenia gravis*
- Svår sömnapné
- Svår respiratorisk insufficiens
- Svårt nedsatt leverfunktion
- Paradoxal excitation inducerad av bensodiazepiner
- Konvalescenstid efter nyligen genomgången hjärtinfarkt
- Skänkelblock
- Obehandlat trångvinkelglaukom
- Akut alkohol-, barbiturat- och opiatförgiftning

Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) är kontraindikerad (se avsnitt 4.4 och 4.5). Samtidig behandling med amitriptylin och MAO-hämmare kan orsaka serotonin syndrom (en kombination av symtom som kan inkludera upphetsning, förvirring, darrning, myoklonus och hypertermi). Amitriptylinbehandling kan påbörjas 14 dagar efter avslutad behandling med irreversibla, icke-selektiva MAO-hämmare och minst en dag efter avslutad behandling med reversibel moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dagar efter avslutad amitriptylin behandling. Produkten ska inte användas för behandling av barn och ungdomar yngre än 18 år (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Förlängning av QT-intervall

För läkemedel som innehåller amitriptylin har fall av QT-förlängning och arytmier rapporterats efter lansering. Försiktighet krävs hos patienter med signifikant bradykardi, okompenserad hjärtsvikt eller som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel. Det är känt att elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) ökar risken för arytmier.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av Klotriptyl 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 symptomens svårighetsgrad.

Risker förknippade med samtidig användning av opioider

Samtidig användning av Klotriptyl och opioider kan leda till sedering, andningsdepression, koma och död. På grund av dessa risker ska sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner och motsvarande läkemedel såsom Klotriptyl endast förskrivas samtidigt med opioider till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga.

Om det beslutas att förskriva Klotriptyl samtidigt med opioider ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden vara så kort som möjligt (se även allmänna doseringsrekommendationer i

avsnitt 4.2).

Patienterna ska övervakas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. Det är starkt rekommenderat att uppmana patienter och närstående att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

Suicid/självordstankar eller försämring av depression

Depression är associerat med en ökad risk för självordstankar, självskador och självmord (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna ska patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att självmordsrisken ökar under de tidiga förbättringsfaserna. På grund av risken för självmord ska deprimerade patienter inte förskrivas stora mängder tricykliska antidepressiva på en gång.

Andra psykiatriska indikationer för vilka produkter innehållande amitriptylin kan förskrivas kan också vara förknippade med en ökad risk för suicidrelaterade händelser. Dessutom kan de andra sjukdomarna eller symtomen förekomma samtidigt som depressionen. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med svår depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med dessa andra psykiatriska symtom.

Patienter som tidigare uppvisat självordstankar eller suicidalitet eller patienter med påtagliga självordstankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för självordstankar eller självmordsförsök och ska observeras noga under behandlingen. En metaanalys 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. Riskpatienter ska övervakas noga under läkemedelsbehandlingen, i synnerhet under de tidiga faserna av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och deras vårdgivare) ska uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/självordstankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Pediatrisk population

Produkten ska inte användas vid behandling av barn och ungdomar yngre än 18 år. Studier av depression i den här åldersgruppen har inte visat någon effekt för tricykliska antidepressiva medel. En ökning av suicidförsök, suicidtankar och fientlighet sågs i studier på barn och ungdomar som behandlades med andra antidepressiva medel. Denna risk kan inte heller uteslutas för Klotriptyl. Dessutom associeras tricykliska antidepressiva medel med en risk för kardiovaskulära biverkningar i alla åldersgrupper. Dessutom saknas säkerhetsdata från långtidsanvändning hos barn och ungdomar vad gäller effekter på tillväxt och mognad samt kognitiv och beteendemässig utveckling.

Övriga

Särskild försiktighet ska vidtas vid administrering av Klotriptyl till patienter med hjärtsvikt, arytmier och särskilt till patienter med retledningsstörningar. Försiktighet ska också iaktas vid behandling av patienter med nedsatt funktion i lever, njurar eller lungor, vid behandling av diabetespatienter, epilepsipatienter, äldre eller patienter med sömnapné eller porfyri. Behandling med den lägsta effektiva dosen ska eftersträvas. Amitriptylin kan vara skadligt för patienter med parkinsonism och för patienter som är känsliga för antikolinergisk verkan, t.ex. patienter med trångvinkelglaukom eller prostatahypertrofi.

På grund av risk för korsallergi ska försiktighet iaktas vid administrering av Klotriptyl till patienter som är allergiska för någon bensodiazepin eller något tricykliskt antidepressivt läkemedel.

Antidepressiva läkemedel, inklusive amitriptylin, kan utlösa en manisk period hos predisponerade patienter. Om symtom på mani uppstår ska Klotriptyl sättas ut och ändamålsenlig behandling för mani påbörjas.

Amitriptylin ska användas med försiktighet vid allmän anestesi. Samtidig användning av allmänanestetika och tricykliska antidepressiva medel ger ökad risk för arytmier och hypotoni.

På grund av risken för interaktion ska försiktighet iakttas vid administrering av Klotriptyl till patienter som också får andra läkemedel som metaboliseras (se avsnitt 4.5).

Långvarig behandling med bensodiazepiner ökar risken för tillvänjning, beroende och missbruk. För att minimera risken att utveckla läkemedelsberoende ska bensodiazepiner endast förskrivas efter noggrant övervägande och för en så kort tid som möjligt. Behovet för fortsatt behandling ska övervakas noga. Långvarig behandling är motiverat endast efter noggrann utvärdering av nyttan och risken. Vid behov kan behandlingen fortsätta med produkter innehållande enbart amitriptylin.

När behandlingen avslutas ska doseringen gradvis minskas för att förhindra abstinensbesvär. Uppkomsten av abstinensbesvär varierar från några timmar till en vecka eller längre. I mindre allvarliga fall kan symtomatiska abstinensbesvär vara begränsade till tremor, rastlöshet, sömnlöshet, ångest, huvudvärk och koncentrationssvårigheter. Svettning, muskel- och magkramper och förändringar i observationsförmåga kan ändå förekomma. I sällsynta fall har delirium- och krampanfall förekommit. Vid uppkomst av abstinensbesvär ska patienten noggrant övervakas av läkare och stöd av patienten är nödvändigt.

Elimineringen av klordiazepoxid är långsammare än vanligt hos äldre och överviktiga patienter.

Användning av Klotriptyl kan orsaka torra ögon vilket kan vara skadligt i samband med användning av kontaktlinser.

Tabletterna innehåller laktos (se avsnitt 2). 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

MAO-hämmare:

Samtidig användning av MAO-hämmare (icke-selektiva och MAO A-selektiva (moklobemid) och MAO B-selektiva (selegilin) är kontraindicerad på grund av risken för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Andra serotonerga läkemedel

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

Opioider:

På grund av den additiva depressiva effekten på centrala nervsystemet (CNS) ökar risken för sedering, andningsdepression, koma och död vid samtidig användning av opioider och sedativa läkemedel som bensodiazepiner och motsvarande läkemedel som Klotriptyl. Dosering och varaktighet av samtidig användning ska begränsas se avsnitt 4.4).

CYP2D6-hämmare:

Amitriptylin och andra medel som metaboliseras av CYP 2D6 kan hämma varandras metabolism. 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 amitriptylin vid samtidig administrering av Klotriptyl med ett annat

läkemedel som man vet är starkt CYP2D6-hämmande. Dosjustering av Klotriptyl kan vara nödvändig. Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av Klotriptyl med duloxetin, som är en måttlig CYP2D6-hämmare.

Andra:

Klordiazepoxid och amitriptylin förstärker även andra medels CNS-depressiva effekt, t.ex. effekten av alkohol, sedativa, anxiolytika, antidepressiva, antipsykotika, sömnmedel och antihistaminer.

Amitriptylin förstärker effekten av andra antikolinergika och kan påverka absorptionen av andra medel på grund av sin bromsande effekt på mag- och tarmtömningen.

Amitriptylin kan motverka den blodtryckssänkande effekten av klonidin.

Användning av amitriptylin tillsammans med andra medel som predisponerar för arytmier ökar risken för arytmier.

Amitriptylin kan förlänga protrombintiden hos patienter som får warfarin.

Sympatomimetika, levodopa och tyroxin kan i kombination med amitriptylin orsaka kraftig sympatisk tonus, öka risken för arytmier och höja blodtrycket till en farligt hög nivå. Hos patienter som får amitriptylin kan adrenalin även orsaka en omvänd reaktion.

Tricykliska antidepressiva läkemedel kan förlänga QT-intervallet. Samtidig användning av amitriptylin och andra läkemedel som förlänger QT-intervallet (t.ex. vissa antiarytmika, makrolidantibiotika och antipsykotika) och läkemedel som förorsakar elektrolytrubbningar (t.ex. diuretika) kan öka risken för ventrikelytmier.

Ytterligare kan metylfenidat, kalciumkanalblockerare, cimetidin, dextropropoxifen och flukonazol hämma metabolismen av amitriptylin. Natriumvalproat och valpromid kan öka koncentrationen av amitriptylin i plasma. Klinisk övervakning rekommenderas därför.

Disulfiram ökar koncentrationen av amitriptylin i plasma.

Karbamazepin, fenobarbital, rökning, produkter med johannesört och omeprazol kan påskynda elimineringen av amitriptylin.

Medel som hämmar gastrointestinal motilitet såsom morfin och petidin fördröjer absorptionen av klordiazepoxid medan motilitetsstimulerande medel såsom metoklopramid och cisaprid påskyndar absorptionen.

Preventivpiller, disulfiram, cimetidin och ketokonazol kan fördröja elimineringen av klordiazepoxid.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Amitriptylin och klordiazepoxid passerar placentan. I höga doser orsakar de fosterskador hos vissa djurarter men ingen av dem är känd för att vara teratogen hos människa. Klotriptyl får inte användas under tidig graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt. Om användning av Klotriptyl övervägs under graviditet ska de förväntade terapeutiska fördelarna vägas mot den potentiella risken för fostret. Användning av amitriptylin och klordiazepoxid under sen graviditet kan orsaka abstinenssymtom, hypotermi, hypotoni, måttlig andningsdepression, slapphet och antikolinerga symtom samt öka koncentrationen av fritt bilirubin hos nyfödda. Amitriptylin och klordiazepoxid utsöndras i bröstmjolk. Användning under amning ska därför undvikas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet kan försämra förmågan att framföra fordon eller utföra uppgifter som kräver noggrann koncentration. Både amitriptylin och klordiazepoxid orsakar sederig och försämrad motorisk prestationsförmåga. Speciellt under de första behandlingsveckorna med Klotriptyl har patienterna en försämrad förmåga att köra bil och utföra uppgifter som kräver precision. Vid fortsatt behandling uppstår emellertid tolerans mot den sederande effekten.

4.8 Biverkningar

Amitriptylin kan orsaka antikolinerga biverkningar såsom muntorrhet. Den blockerar även alfareceptorer och kan orsaka ortostatisk hypotoni. Amitriptylin och klordiazepoxid orsakar dosberoende CNS-depression.

Speciellt under långvarig behandling kan bensodiazepiner orsaka tillvänjning och beroende. Abrupt avbrytande av behandlingen kan leda till ångest, sömnlöshet och kramper (se avsnitt 4.4). Amitriptylin predisponerar för arytmier speciellt vid användning av höga doser och vid samtidig användning av andra läkemedel som påverkar hjärtats elektriska funktion (se avsnitt 4.5).

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter som är 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI- eller tricykliska antidepressiva läkemedel. Mekanismen som leder till denna risk är okänd.

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande:

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).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Agranulocytos, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni	
Endokrina systemet			Inadekvat ADH-sekretion och hyponatremi	
Metabolism och nutrition		Ökad aptit och viktökning, förändringar i blodsockernivåer	Minskad aptit och viktminskning, svettning, hypertermi	
Psykiska störningar		Depression, förvirringstillstånd och delirium speciellt hos äldre, mani, beteendestörning	Hallucination	
Centrala och perifera nervsystemet	Minnesstörningar, ataxi, dosberoende CNS-depression (sederig, trötthet)	Epilepsiliknande krampanfall	Anterograd amnesi, huvudvärk, omtöcknat tillstånd, paradoxal excitation, tremor, perifer neuropati, extrapyramidala symtom	
Ögon	Akommodations rubbningar,	Akut trångvinkelglauko		Torra ögon

	synrubningar	m		
Öron och balansorgan		Tinnitus		
Hjärtat	Förlängt QT-intervall, förhöjd puls	Rytm- och retledningsrubningar		
Blodkärl	Ortostatisk hypotoni	Hypertoni, svindel		
Magtarmkanalen	Muntorrhet, förstoppning	Sur smak eller metallsmak i munnen, muninflammation, kräkningar, illamående	Paralytisk ileus	
Lever och gallvägar		Kolestatisk ikterus, hepatit		
Hud och subkutan vävnad		Urtikaria, dermatit, klåda, fotosensitivitet, angioödem		
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsvaghet			
Njurar och urinvägar		Urinretention, inkontinens		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Impotens, priapism, ejakulationssvårigheter, gynekomasti, galaktorré		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- 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

klordiazepoxid

Vid överdosering förorsakar klordiazepoxid främst en ökning av de vanliga biverkningarna; mycket höga doser kan resultera i hypotermi, hypotoni och andningsdepression. Intag av ca 500 mg klordiazepoxid orsakar måttlig toxicitet hos vuxna. En livsfarlig förgiftning orsakad av enbart klordiazepoxid är ovanligt men alkohol och andra medel som verkar depressivt på CNS ökar toxiciteten av klordiazepoxid.

Amitriptylin

Antikolinerga symtom: Mydriasis, takykardi, urinretention, torra slemhinnor, minskad peristaltik. Kramper. Feber. Plötsligt insättande CNS-depression. Sänkt medvetandegrad som kan övergå i koma. Andningsdepression.

Hjärtsymtom: Arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsades 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. Fynd av Brugadas syndrom och EKG med Brugadamönster vid överdosering av amitriptylin har rapporterats i litteraturen och genom övervakningen efter läkemedlets introduktion på marknaden.

Hos vuxna kan intag av 750 mg eller mer resultera i allvarlig toxicitet (Klotriptyl förpackningen innehåller högst 1,1 g, Klotriptyl mite förpackningen innehåller högst 1,25 g). Effekterna vid överdosering kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och annan psykofarmaka. De individuella variationerna vid överdosering är stora. Överdoserings 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.

Behandling

1. Intagning på sjukhus (intensivvårdsavdelning) vid behov. Behandlingen är symtomatisk och understödjer vitala funktioner.
2. Bedöm och säkerställ funktion av luftvägar, andning och cirkulation. Säkerställ en intravenös infart. Noggrann övervakning är nödvändig även i okomplicerade fall.
3. Undersök patienten med avseende på kliniska tecken. Kontrollera urin och elektrolyter – var uppmärksam på lågt kalium och övervaka urinproduktion. Kontrollera arteriella blodgaser – var uppmärksam på acidosis. Gör en EKG-undersökning – var uppmärksam på QRS > 0,16 sekunder.
4. Ge inte flumazenil för att upphäva bensodiazepintoxicitet vid överdosering av flera läkemedel.
5. Överväg ventrikeltömning endast om det har gått mindre än en timme sedan intag av en potentiellt dödlig dos.
6. Ge 50 g aktivt kol om läkemedlet har intagits för mindre än en timme sedan.
7. Öppna luftvägar säkerställs vid behov med intubation. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis:
 - breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
 - cirkulationssvikt
 - hypotoni
 - hypertermi
 - kramper
 - metabol acidosis
8. Rastlöshet och kramper kan behandlas med diazepam.
9. Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
10. Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en längre tid.
11. Eftersom överdosering ofta är avsiktlig kan självmordsförsök på andra sätt förekomma under återhämtningsfasen. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med denna läkemedelsgrupp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp:Psykoanaleptika, antidepressiva i kombination med psykoleptika, ATC-

kod: N06CA01.

Bensodiazepiner, inklusive klordiazepoxid, binder till bensodiazepinreceptorn i GABA_A-receptorkomplexet och förstärker den neurotransmissionshämmande effekten av gammaaminosmörtsyra. Effekterna riktar sig nästan enbart på det centrala nervsystemet. Vid låga koncentrationer är effekten främst anxiolytisk, vid högre koncentrationer uppkommer även en kramphämmande effekt, sedering, amnesi, en muskelrelaxerande effekt, en hypnotisk effekt och anestesi.

Amitriptylin är en tertiär amin som tillhör gruppen tricykliska antidepressiva läkemedel. Den hämmar ungefär lika effektivt återupptaget av både noradrenalin och 5-hydroxitryptamin från synapsklyftan till den presynaptiska nervcellen och förstärker således effekten av dessa aminer. Dessutom blockerar den muskarin-, H₁- och α₁-reseptorer och har även en svag blockerande effekt på dopaminreceptorer. Amitriptylin höjer deprimerade människors sinnesstämning utan att orsaka eufori samt förbättrar koncentrations- och initiativförmågan. Den kliniska effekten inträder normalt 2–4 veckor efter påbörjad behandling. Amitriptylin höjer inte normal sinnesstämning.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Klordiazepoxid absorberas fullständigt från mag-tarmkanalen och har ingen betydande förstapassagemetabolism. Maximal koncentration i serum uppnås 1–2 timmar efter oral administrering. Andelen fritt klordiazepoxid i plasma är 4–8 % och dess distributionsvolym är 0,3 l/kg. Klordiazepoxid passerar placentan och utsöndras i bröstmjolk. Den genomsnittliga halveringstiden för klordiazepoxid är 10–15 timmar. Det metaboliseras till farmakologiskt betydelsefulla aktiva metaboliter: norlordiazepoxid (halveringstid 60 timmar), nordiazepam (30–200 timmar) och demoxepam (45 timmar). Klordiazepoxid utsöndras i urinen som inaktivt laktam och konjugerade metaboliter.

Amitriptylin absorberas nästan fullständigt från mag-tarmkanalen men på grund av förstapassagemetabolism är biotillgängligheten ca 50 %. Maximala koncentrationen i serum uppnås 4–8 timmar efter oral administrering. Andelen fritt amitriptylin i plasma är 5 % och distributionsvolymen är 15 l/kg. Det passerar placentan och utsöndras i bröstmjolk. Halveringstiden för amitriptylin är 10–28 timmar. Det metaboliseras till aktiva metaboliter: nortriptylin, hydroxiamitriptylin och hydroxinortriptylin varav nortriptylin (halveringstid 30 timmar) har en betydelsefull klinisk effekt. Hydroxyleringsreaktionerna katalyseras av cytokrom P450 2D6. Amitriptylin utsöndras i urinen huvudsakligen som hydroxylerade metaboliter och som deras konjugat. Patienter med nedsatt leverfunktion, äldre och genetiskt långsamma metaboliserare eliminerar amitriptylin långsammare än vanligt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Mycket höga doser av klordiazepoxid är teratogent för råttor. Amitriptylin har ingen karcinogen effekt. Amitriptylin och andra tricykliska antidepressiva läkemedel är teratogena hos hönor och kaniner men inte hos råttor och möss.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Klotriptyl:

Tablettkärna:
majsstärkelse
laktosmonohydrat

pregelatiniserad stärkelse
povidon
mikrokristallin cellulosa
magnesiumstearat
gelatin.

Filmdragering:

hypromellos
makrogol 300
kinolingult (E 104)
patentblått (E 131).

Klotriptyl mite:

Tablettkärna:

majsstärkelse
laktosmonohydrat
pregelatiniserad stärkelse
povidon
krospovidon
mikrokristallin cellulosa
magnesiumstearat.

Filmdragering:

hypromellos
makrogol 300.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Klotriptyl: Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt och fuktänsligt.

Klotriptyl mite: Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt och fuktänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klotriptyl och Klotriptyl mite: Brun glasburk (typ III) med aluminiumskruvlock och torkmedelkapsel av silikagel. 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Klotriptyl: 6297
Klotriptyl mite: 8078

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Klotriptyl:
Datum för det första godkännandet: 10.11.1971
Datum för den senaste förnyelsen: 7.2.2008

Klotriptyl mite:
Datum för det första godkännandet: 21.1.1981
Datum för den senaste förnyelsen: 7.2.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.12.2021