

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.

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.

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
- Epäselektiivisen monoamiinioksidaasin (MAO) estäjän samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.4).

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.

Opioidien samanaikaisen käytön aiheuttamat riskit

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

Jos potilaalle päätetään määrätä Klotriptyl-valmistetta samanaikaisesti opioidien kanssa, on määrättävä pienin tehoava annos ja hoidon on oltava mahdollisimman lyhytkestoinen (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 merkittävä 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 psykiatrisiin 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, itsemurhakäyttäytymisen 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

Erityistä 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.

Epäselektiivistä MAO:n estäjää käyttäneelle potilaalle ei saa aloittaa amitriptyliiniä, ennen kuin on kulunut 2 viikkoa tällaisen MAO:n estäjän lopettamisesta (ks. kohta 4.5).

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, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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).

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.

Epäselektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien ja amitriptyliinin yhteiskäyttö voi johtaa hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin, hypertermiaan ja kouristuksiin. Epäselektiivistä MAO:n estäjää käyttäneelle potilaalle ei saa aloittaa amitriptyliiniä, ennen kuin on kulunut 2 viikkoa tällaisen MAO:n estäjän lopettamisesta. Myös reversiibelien MAO-A:n estäjien, kuten moklobemidin, mahdollisen yhtäaikaisen käytön yhteydessä tulee noudattaa varovaisuutta.

Amitriptyliinin ja tramadolien yhteiskäyttö voi aiheuttaa serotoniinisyndroomaa.

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 kammioarytmioiden riskiä.

Amitriptyliini ja muut CYP 2D6:n kautta metaboloituvat aineet voivat estää toistensa metaboliaa. CYP 2D6:n kautta metaboloituvia ja yhteisvaikutuksille herkkiä ovat mm. perfenatsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, tsuklopentiksoli, haloperidoli, risperidoni, bupropioni, imipramiini, desipramiini, klomipramiini, lofepramiini, nortriptyliini, mianseriini, paroksetiini, fluoksetiini, duloksetiini, fluvoksamiini, sertraliini, venlafaksiini, deksstrometorfaani, kodeiini, tramadoli, enkainidi, flekainidi, propafenoni, meksiletiini, alprenololi, metoprololi, propranololi, timololi, terbinafiini, fenytoiini, kinidiini, klorokiini ja sinakalseetti.

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 ime t y s

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 koneiden käyttökykyyn

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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), 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 keskushermoston lama (sedaatio, väsymys)	Epileptistyyppiset kouristukset	Anterogradinen amnesia, päänsärky, tokkuraisuus, paradoksaalinen kiihtyneisyys, 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		
Ruuan-sulatuselimistö	Suun kuivuminen, ummetus	Hapan tai metallin maku suussa, suutulehdus, oksentelu, pahoinvointi	Paralyyttinen ileus	
Maksa ja sappi		Kolestaattinen ikterus, hepatiitti		
Iho ja ihonalainen kudosa		Nokkosihottuma, dermatiitti, kutina, valoyliherkkyys, angioedeema		
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihasteikkous			

Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio, inkontinenssi		
Sukupuolielimet ja rinnat		Impotenssi, priapismi, ejakulaatiovaikeudet, gynekomastia, galaktorrea		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon 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

Klooridiatsepoksidi

Yliannoksena klooridiatsepoksidi aiheuttaa lähinnä tavanomaisten sivuvaikutustensa voimistumista; hyvin suurista annoksista voi seurata hypotermia, hypotensio ja hengityslama. Aikuiselle kohtalaisen myrkytyksen aiheuttaa noin 500 mg klooridiatsepoksidiä. 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 takyarytmiat, 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.

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. Lapset ovat erittäin alttiita kardiotoksisuudelle, kouristuskohtauksille ja hyponatremialle.

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 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: Amitriptyliini johdoksineen, 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 relaksaava 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. Normaalialue mielialaa amitriptyliini ei kohota.

5.2 Farmakokinetiikka

Klooridiatsepoksidi imeytyy täydellisesti ruuansulatukskanavasta, eikä sillä 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 metaboliitteinaan 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 metaboliitteinaan ja niitten 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:

Tablettiydin:

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

Kalvopäällyste:

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

Klotriptyl mite:

Tablettiydin:

maissitärkkelys
laktoosimonohydraatti
tärkkelys, esigelatinoitu
povidoni
krosopovidoni
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 pakkauskoot

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 Oyj
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

4.3.2019