

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: laktoosimonohydraatti 85,5 mg ja kokkeniilipunainen A (E124) 0,001 mg.

25 mg tabletti: laktoosimonohydraatti 74,5 mg ja paraoranssi (E110) 0,0004 mg.

50 mg tabletti: laktoosimonohydraatti 150,2 mg.

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 lääkeshoidoilla (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 lääkemuo-doilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkemuo-to/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 lääkevalmisteiden 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

Neuroopaattinen 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 kohta 4.5).

Samanaikainen hoito amitriptyliinillä ja MAOI-valmisteilla voi aiheuttaa serotoniinisyndroomaa (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, anesthesiologille 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 lääkevalmistetta pitää käyttää varoen sellaisille potilaille, joilla on kouristustauteja, virtsaumpi, eturauhasen liikakasvu, hypertyreoosi, 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.

Trisyklisen 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 kohdat 4.2 ja 4.5).

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.

Pediatriiset potilaat

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

Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosia.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

10 mg tabletti sisältää väriaineena kokkeniilipunainen A:ta (E124) ja 25 mg tabletti paraoranssia (E110), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita.

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)) - ”serotoniinisyndrooman” riski (katso kohta 4.3).

Yhdistelmät, joita ei suositella

Sympatomimeettiset aineet: Amitriptyliini voi voimistaa adrenaliinin, efedriinin, isoprenaliinin, noradrenaliinin, fenyyliefriinin ja fenyylipropanolamiinin kardiiovaskulaarisia vaikutuksia. Näitä lääkkeitä 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 lamaantumisen, 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: Tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä.

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

Yhdistelmät, jotka vaativat varotoimia

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

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 CYP2D6:n estäjä. Amitriptyliinin annoksen säätäminen voi olla tarpeen (katso kohta 4.2).

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-infektioilääkkeiden 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 kouristuskyvyn 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 He delmällisyys, 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 (virtsaumpi, 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 koneiden käyttökykyyn

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 | Suosittelutermi |
|----------------------------|-------------------|---|
| Veri- ja imukudos | Harvinainen | Luuydinlama, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia |
| Aineenvaihdunta ja ravitus | 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, pyörtyys, 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-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

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.

Aikuisella ≥ 750 mg annoksen ottaminen voi johtaa vakavaan myrkytykseen. Samanaikainen alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö voi pahentaa yliannostuksen vaikutuksia. Yksilöllinen vaste yliannokselle vaihtelee suuresti. Lapset ovat erittäin alttiita kardiotoxisuudelle, kouristuskohtauksille ja hyponatremialle.

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 aktiivihiiltä.
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 rhabdomyolyysin 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 - Epäselektiiviset monoamiinin takaisinoton estäjät (trisykliset masennuslääkkeet)
ATC-koodi: N 06 AA 09

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 Farmakokinetiikka

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 ± 34,64 nmol/l; vaihteluväli 39,06–164,52 nmol/l). Keskimääräinen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 53 % ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; vaihteluväli 0,219–0,756).

Jakautuminen

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

Erittyminen 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) puhdistuma hidastuneen aineenvaihdunnan takia on osoitettu iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan tuottamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin plasmatarvoihin. 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 (\approx 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 amitriptyliinia 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

Tabletoidin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Povidoni

Piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Tablettipäällyste:

10 mg tabletti

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli

Titaanidioksidi Talkki

Kinoliininkeltainen

Indigokarmiini

Kokkeniilipunainen A (E124)

Karnaubavaha.

25 mg tabletti

Polyvinyylialkoholi

Makrogoli

Titaanidioksidi Talkki

Kinoliininkeltainen

Indigokarmiini

Paraoranssi (E110)
Karnaubavaha.

50 mg tabletti
Hypromelloosi
Titaanidioksidi
Laktoosimonohydraatti
Makrogoli
Triasetiini
Karnaubavaha.

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 LDPE-korkki tai PP-kierrekorkki.

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

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

6.11.2018