

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pertriptyl 2 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pertriptyl 2 mg/25 mg tabl.: perfenatsiini 2,0 mg/tabletti  
amitriptyliinihydrokloridi 25,0 mg/tabletti

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl.: perfenatsiini 4,0 mg/tabletti  
amitriptyliinihydrokloridi 25,0 mg/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

2 mg/25 mg tabl.: keltainen, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti.

4 mg/25 mg tabl.: punaruskea, pyöreä, kupera kalvopäällysteinen tabletti.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1. Käyttöaiheet

Ahdistuneisuus, tuskaisuus ja masentuneisuus. Skitsofrenia, johon liittyy masentuneisuutta.

#### 4.2. Annostus ja antotapa

Hoito aloitetaan pienin annoksin, ylläpitoannokset ovat tavallisesti seuraavat:

Keskivaikeat oireet: Pertriptyl 2 mg/25 mg tabl. tai Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl. 3–4 kertaa vuorokaudessa.

Vaikea psykoottinen depressio ja vaikea tuskadepressio: Pertriptyl 2 mg/25 mg kaksi tablettia kolme kertaa vuorokaudessa.

Pertriptyl 4 mg/25 mg tabl. sopii parhaiten, kun rauhoittavan vaikutuksen saaminen on etusjalla.

#### 4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, feokromosytooma, luuytimen toiminnanhäiriöt, aivovamma, glaukooma, prostatahypertrofia sekä tuore sydäninfarkti ja siihen liittyvät rytmihäiriöt. Pertriptyl ei sovellu pediatriseen käyttöön.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### QT-ajan pidentyminen

Neuroleptit saattavat pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. Kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ja äkkikuolemia on ilmoitettu (ks. myös kohta 4.8). QT-ajan pidentymis- ja rytmihäiriötapauksia on ilmoitettu amitriptyliinin markkinoilletulon jälkeisenä aikana. Varovaisuuden noudattaminen on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla on merkittävä bradykardia, kompensoitumaton sydämen

vajaatoiminta, synnynnäinen tai suvussa esiintynyt pitkä QT -syndrooma tai jotka käyttävät samanaikaisesti QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä (ks. myös kohta 4.5). Elektrolyyttihäiriöiden (hypokalemia, hyperkalemia ja hypomagnesemia) tiedetään lisäävän rytmihäiriöiden vaaraa. Ne pitää korjata ennen Pertriptyl-hoidon aloitusta ja myös hoidon aikana (ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9).

Hoidettaessa sydänsairaita, maksan tai keuhkojen vajaatoimintaa tai dementiaa sairastavia, diabeetikkoja, iäkkäitä potilaita tai epileptikkoja on noudatettava huomattavaa varovaisuutta ja pyrittävä pienimpään tehokkaaseen annokseen.

Laskimotukoksia (VTE) on raportoitu antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä, koska antipsykooteilla hoidettavilla potilailla on usein hankittuja laskimotukoksille altistavia riskitekijöitä. Kaikki mahdolliset riskitekijät on tunnistettava ennen Pertriptyl-hoidon aloittamista sekä hoidon aikana ja ennaltaehkäisevät toimenpiteet on suoritettava.

Muiden psykoosilääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Pertriptyl voi olla haitallinen antikolinergiselle vaikutukselle herkällä potilailla, kuten sulkukulmaglaukoomaa, parkinsonismia tai eturauhasen liikakasvua sairastavilla.

Pertriptyl-hoito on syytä lopettaa vähitellen vieroitusoireiden välttämiseksi.

Varovaisuutta on yhteisvaikutusvaaran vuoksi noudatettava annettaessa Pertriptyliä potilaalle, joka saa myös muita lääkkeitä.

Randomisoitujen, lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten mukaan aivoverenkiertohäiriöiden vaara suurenee kolminkertaiseksi niillä dementiaipotilailla, joilla on käytössä atyyppinen psykoosilääke. Tämän mekanismia ei tiedetä. Lisääntynyttä riskiä ei voi poissulkea muidenkään psykoosilääkkeiden käytön yhteydessä tai muilla potilasryhmillä. Perfenatsiinia tulee käyttää varoen niillä potilailla, joilla on aivohalvauksen riski.

#### Lisääntynyt kuolleisuus iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä

Tulokset kahdesta suuresta seurantatutkimuksesta osoittivat, että antipsykooteilla hoidettavilla iäkkäillä dementiaa sairastavilla henkilöillä on hieman kohonnut kuolleisuusriski verrattuna niihin, joita ei hoideta. Tiedot eivät ole riittäviä riskin suuruuden tarkkaan arviointiin, ja syy kohonneeseen riskiin on tuntematon.

Pertriptyl-valmistetta ei ole hyväksytty dementiaan liittyvien käytöshäiriöiden hoitoon.

#### **4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Perfenatsiini ja amitriptyliini kilpailevat samasta metaboloivasta entsyymistä (sytokromi P450 2D6). Perfenatsiini, amitriptyliini ja muut CYP2D6:n kautta metaboloituvat aineet voivat estää toistensa metaboliaa. CYP2D6:n kautta metaboloituvia ja yhteisvaikutuksille herkkiä ovat mm. tioridatsiini, tsuklopentiksoli, haloperidoli, risperidoni, imipramiini, klomipramiini, nortriptyliini, mianseriini, paroksetiini, fluoksetiini, fluvoksamiini, sertraliini, venlafaksiini, dekstrometorfaani, kodeiini, tramadoli, enkainidi, flekainidi, propafenoni, meksiletiini, alprenololi, metoprololi, propranololi, timololi, fenytoiini ja klorokiini.

Valproaatti voi estää perfenatsiinin metaboliaa. Lisäksi kinidiini ja simetidiini voivat estää perfenatsiinin ja amitriptyliinin metaboliaa. Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seuranta. Disulfiraami alentaa perfenatsiinin ja nostaa amitriptyliinin pitoisuutta plasmassa. Dekstropropoksifeeni ja flukonatsoli voivat estää amitriptyliinin metaboliaa.

Karbamatsepiini, fenobarbitaali, tupakointi ja omepratsoli voivat nopeuttaa perfenatsiinin ja amitriptyliinin eliminaatiota.

Yhteiskäyttöä muiden QT-aikaa pidentävien sekä elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa tulee välttää.

Perfenatsiini ja amitriptyliini voimistavat muiden antikolinergisten aineiden vaikutuksia ja voivat mahan ja suolen tyhjenemistä hidastaessaan vaikuttaa muiden aineiden imeytymiseen.

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

Pertriptyliä saavilla potilailla adrenaliini saattaa aiheuttaa käänteisreaktion. Pertriptyyl voi heikentää klonidiinin ja metyyliidopan, reserpiinin ja bretyylin verenpainetta laskevaa vaikutusta. Perfenatsiinin ja 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. Epäselektiivisten monoamiinioksidaasin estäjien ja amitriptyliinin yhteiskäyttö voi johtaa hengenvaarallisiin rytmihäiriöihin, hypertermiaan ja kouristuksiin. Reversiibeileillä MAO-A:n estäjillä, kuten moklobemidilla, merkittävää vaaraa ei ole.

#### **4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Perfenatsiini ja amitriptyliini läpäisevät istukan ja erittyvät ihmisen rintamaitoon. Ne aiheuttavat suurina annoksina joillekin eläinlajeille sikiövaurioita, mutta ihmisellä kummankaan ei kuitenkaan tiedetä olevan teratogeeninen. Psykoosilääkkeille (myös Pertriptyyl) kolmannen raskauskolmanneksen aikana altistuneilla vastasyntyneillä on ekstrapyramidaali- ja lääkevieroitusoireiden riski. Oireiden vaikeusaste ja kesto synnytyksen jälkeen voi vaihdella. Näitä vastasyntyneillä esiintyviä oireita voivat olla agitaatio, hypertonia, hypotonia, vapina, uneliaisuus, hengitysvaikeus tai syömishäiriöt. Siksi vastasyntyneiden vointia pitää seurata huolellisesti.

Rintamaidosta imeväiseen tuleva perfenatsiini- ja amitriptyliinimäärä on niin pieni, ettei sillä todennäköisesti ole farmakologista vaikutusta, eikä kliinisiä vaikutuksia ole havaittavissa.

Varmuuden vuoksi Pertriptyyl-hoidosta raskauden ja imetyksen aikana on kuitenkin syytä pidättäytyä. Mikäli hoitoa pidetään välttämättömänä, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja pyrittävä lääkkeettömään jaksoon juuri ennen laskettua aikaa.

#### **4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Sekä perfenatsiini että amitriptyliini aiheuttavat sedaatiota ja motorisen suorituskyvyn heikkenemistä. Erityisesti ensimmäisten hoitoviikkojen aikana Pertriptyliä saavien potilaiden kyky ajaa autoa ja suoriutua muista tarkkuutta vaativista tehtävistä on heikentynyt. Hoidon jatkuessa sedatoivaa vaikutusta kohtaan kuitenkin kehittyy toleranssia.

#### **4.8. Haittavaikutukset**

Amitriptyliini ja vähemmässä määrin perfenatsiini aiheuttavat antikolinergisiä haittoja, kuten suun kuivumista, virtsaretentiota, akkommodaatiovaikeutta, sykkeen nousua, ummetusta, sulkukulmaglaukooman akutisoitumista, impotenssia ja muistihäiriöitä. Kumpikin salpaa myös alfareseptoreita ja voi aiheuttaa asentohypotoniaa, priapismia ja ejakulaatiovaikeuksia.

Erityisesti hoidon alkuvaiheessa sekä perfenatsiini että amitriptyliini aiheuttavat sedaatiota, väsymystä ja huomiokyvyn heikkenemistä, jolle kehittyy ensimmäisten hoitoviikkojen kuluessa toleranssia.

Sekä piperatsiineuroleptit että trisykliset masennuslääkkeet alentavat kouristuskykyä. Muilla kuin epileptikoilla kouristusriski on Peritriptylistä saatavin annoksin kuitenkin hyvin pieni. Perfenatsiini voi muiden antipsykoottien tavoin aiheuttaa akuutteja dystonioita, akatisiaa, parkinsonismin kaltaisia oireita ja pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän. Pitkäaikainen perfenatsiinilääkitys voi myös aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja perioraalista treemoria.

Sekä perfenatsiini että amitriptyliini altistavat rytmihäiriöille erityisesti suurina annoksina ja muiden sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa käytettäessä.

Perfenatsiini aiheuttaa osalle potilaista dopamiinialpauksesta johtuvaa hyperprolaktinemiaa ja siihen liittyviä kuukautishäiriöitä, rintojen kasvua ja gynekomastiaa. Muiden sedatiivisten aineiden tavoin perfenatsiini ja amitriptyliini voivat aiheuttaa libidon muutoksia ja viivästyttää orgasmia.

Lisäksi perfenatsiini ja amitriptyliini voivat aiheuttaa glukoositoleranssin muutoksia, epätarkoituksenmukaista antidiureettisen hormonin eritystä, hirsutismia, ruokahalun muutoksia, painonnousua ja laihutumista.

Sekä perfenatsiini- että amitriptyliiniyliherkkyys voi ilmetä iho-oireina: nokkosrokkoa, dermatiittia, kutinaa ja muita iho-oireita ilmenee runsaalla 5 %:lla potilaista, useimmiten aiheuttajana on perfenatsiini. Perfenatsiini ja hyvin harvoin myös amitriptyliini aiheuttavat osalle näkyvän valon ja UVA-aallonpituuksien valoyliherkkyttä.

Perfenatsiini aiheuttaa yleensä lieväoireisen kolestaattisen hepatiitin noin yhdelle prosentille hoidetuista, amitriptyliini huomattavasti harvemmin.

Perfenatsiini aiheuttaa lievää leukosytoosia tai leukopeniaa jopa 30 %:lle hoidetuista. Vakavat verimuutokset, kuten agranulosytoosi ja aplastinen anemia ovat perfenatsiinilla ja amitriptyliinillä hyvin harvinaisia.

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 ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ )

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen tai yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen tai hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos	Lievä leukosytoosi tai leukopenia		Vakavat verimuutokset kuten agranulosytoosi, aplastinen anemia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun muutokset, painon nousu	Glukoositoleranssin muutokset, epätarkoituksenmukainen antidiureettisen hormonin erityys	Laihtuminen	
Psyykkiset häiriöt			Hallusinaatiot	

Hermosto	Sedaatio, väsymys, huomiokyvyn heikkeneminen, muistihäiriöt, akuutit dystoniat, akatisia, parkinsonismin kaltaiset oireet		Kouristukset, pahanlaatuinen neuroleptioireyhtymä, pitkäaikainen lääkitys voi aiheuttaa tardiivia dyskinesiaa ja perioraalista tremoria	
Silmät	Akkomodaatiovaikeus	Sulkukulmaglaukooman akutisoituminen		Kuivasilmäisyys
Sydän	Sykkeeseen nousu	Rytmihäiriöt (sekä perfenatsiini että amitriptyyliini altistavat rytmihäiriöille suurina annoksina ja muiden sydämen sähköiseen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden kanssa käytettäessä)	Selittämätön äkkikuolema, sydänpysähdys, kääntyvien kärkien takykardia, kammioarytmia-VF, VT	
Verisuonisto	Asentohypotensio			
Ruuan sulatus-elimistö	Suun kuivuminen, ummetus			
Maksa ja sappi	Lieväoireinen kolestaattinen hepatiitti			
Iho ja ihonalainen kudus	Nokkosrokko, dermatiitti, kutina	Hirsutismi	Valoyliherkkyys	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsaretentio		
Raskauteen, synnytykseen ja perinataalikauteen liittyvät haitat				Vastasyntyneen lääkeainevieroitusoireyhtymä (ks. kohta 4.6)
Sukupuolielimet ja rinnat	Libidon muutokset, orgasmin viivästyminen, ejakulaatiovaikeus, perfenatsiinin osalle potilaista aiheuttamaan hyperprolaktinemiaan liittyen kuukautishäiriöitä, rintojen kasvua ja gynekomastiaa	Priapismi	Impotenssi	
Tutkimukset	Pidentynyt QT-aika EKG:ssa			

Antipsykoottisten lääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen laskimotukoksia,

keuhkoemboliaa ja syviä laskimotukoksia – näiden yleisyys on tuntematon.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9. Yliannostus**

### Oireet

#### Perfenatsiini

Perfenatsiinin hengenvaarallinen annos aikuiselle on noin 800 mg (Pertriptyl 2 mg/25 mg -pakkauksessa enintään 200 mg, Pertriptyl 4 mg/25 mg -pakkauksessa enintään 400 mg).

Yliannostuksen oireina ovat huomattavan vaikeat ekstrapyramidaalioireet ja vähäisemmässä määrin muut yllä esitetyt haitat. Oireet ovat voimakkaimmillaan yleensä viimeistään 24 tuntia yliannoksesta.

#### 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.

Aikuisella  $\geq 750$  mg annoksen ottaminen voi johtaa vakavaan myrkytykseen (Pertriptyl-pakkauksessa enintään 2,5 g). 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 aktiivihiihtä.
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, yhdistelmävalmisteet ATC-koodi: N06CA01.

Perfenatsiini on fentiatsiinin piperatsiinijohdos. Se salpaa dopamiinin D<sub>2</sub>-reseptoreita ja ilmeisesti tähän perustuen vaikuttaa antipsykoottisesti ja aiheuttaa spontaanin aktiivisuuden ja aggressiivisuuden vähenemisen sekä emotionaalista välinpitämättömyyttä. Perfenatsiinilla on myös antiemeettinen, anksiolyyttinen ja kohtalainen epäspesifinen sedatiivinen vaikutus. Lisäksi se salpaa D<sub>1</sub>-, H<sub>1</sub>-,  $\alpha$ <sub>1</sub>-, muskariini- ja serotoniinireseptoreita.

Amitriptyliini on trisyklisiin masennuslääkkeisiin kuuluva tertiaarinen amiini. Se estää jokseenkin yhtä tehokkaasti sekä noradrenaliinin että 5-hydroksitryptamiinin takaisinottoa synapsiraosta presynaptiseen hermosoluun ja voimistaa siten näiden amiinien vaikutusta. Lisäksi se salpaa muskariini-, H<sub>1</sub>- ja  $\alpha$ <sub>1</sub>-reseptoreita ja heikosti myös dopamiinireseptoreita. Amitriptyliini kohottaa depressiivisten ihmisten mielialaa aiheuttamatta euforiaa sekä parantaa keskittymis- ja aloitekykyä. Kliinisten vaikutusten ilmenemiseen kuluu 2–4 viikkoa hoidon alusta. Normaalialue mielialaa amitriptyliini ei kohota.

### 5.2. Farmakokineetiikka

Perfenatsiini imeytyy täydellisesti ruuansulatukanavasta, mutta alkureitin aineenvaihdunnan vuoksi sen biologinen hyötyosuus on 30–40 %. Huippupitoisuus tulee seerumiin 1–3 tunnissa suun kautta annostelusta. Perfenatsiinista on plasmassa vapaana 7–10 % ja sen jakaantumistilavuus on 20 l/kg. Plasmaan tulevat pitoisuudet riippuvat lähinnä perfenatsiinin sitoutumisesta kudoksiin. Perfenatsiini läpäisee istukan ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Se metaboloituu lähinnä inaktiivisiksi metaboliiteiksi, osin sytokromi P450 2D6 -entsyymien kautta. Se erittyy virtsaan pääasiassa konjugoituneina metaboliitteina, ja sen eliminaatiovaiheen puoliintumisaika on noin 10 tuntia. Maksan vajaatoimintaa sairastavat, iäkkäät potilaat, imeväiset, sikiöt ja geneettisesti hitaat metaboloijat eliminoivat perfenatsiinia tavanomaista hitaammin. Amitriptyliini imeytyy lähes täydellisesti ruuansulatuskanavasta, 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 rintamaitoon. Amitriptyliinin puoliintumisaika on 10–28 tuntia. Se metaboloituu aktiivisiksi metaboliiteiksi: nortriptyliiniksi, hydroksiamitriptyliiniksi ja hydroksinortriptyliiniksi, joista nortriptyliinillä (puoliintumisaika 30 h) on huomattava kliininen merkitys. Hydroksylaatioreaktiot katalysoi sytokromi P450 2D6. Amitriptyliini erittyy virtsaan pääasiassa hydroksyloituneina metaboliitteina ja niiden konjugaatteina. Maksan vajaatoimintaa sairastavat, iäkkäät potilaat ja geneettisesti hitaat metaboloijat

eliminoivat amitriptyliiniä tavanomaista hitaammin.

### **5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Perfenatsiini on teratogeeninen rotilla ja hiirillä hyvin suurina annoksina. Teratogeeninen vaikutus ei ilmene rotilla, kun annos on 4–7 kertaa niin suuri kuin ihmiselle suositettu, eikä kaniineilla. Amitriptyliinillä ei ole karsinogeenista vaikutusta. Amitriptyliini ja muut trisykliset masennuslääkkeet ovat teratogeenisia kanoilla ja kaniineilla, mutta eivät rotilla eivätkä hiirillä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1. Apuaineet**

#### Tabletoidin:

Maissitärkkelys

Laktoosimonohydraatti

Povidoni

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen vedetön

Magnesiumstearaatti.

#### Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Makrogoli 300

Titaanidioksidi (E 171)

2 mg/25 mg tabletti: Kinoliinikehittäjä (E 104)

4 mg/25 mg tabletti: Punainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2. Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3. Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4. Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

### **6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE tölkki; 100 tablettia.

### **6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Oyj

Orionintie 1

02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

2 mg/25 mg tabletti: 4472



4 mg/25 mg tabletti: 4473

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.1967

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. 6.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.2.2019