

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amitriptylin Abcur 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Amitriptylin Abcur 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Amitriptylin Abcur 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää:

amitriptyliinihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg, 25 mg tai 50 mg amitriptyliiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 96 mg, 79 mg tai 158 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 mg:n tabletti: haalean vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, tabletin koko 7 x 3,4 mm.

25 mg:n tabletti: vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, tabletin koko 7 x 3,4 mm.

50 mg:n tabletti: rusehtavan vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, tabletin koko 9 x 4,4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amitriptylin Abcur on tarkoitettu:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kaikkia annosteluohjeita ei voida saavuttaa kaikilla 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.

Aikuiset

Aloitusannos 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

Aloitusannos 10–25 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 pitkäaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. 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

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.

Aikuiset

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

Alkuannos on 10–25 mg iltaisin. Annosta voidaan nostaa 10–25 mg:lla 3–7 päivän välein lääkkeen siedettävyyden mukaan.

Annos voidaan ottaa kerran vuorokaudessa tai jaettuna 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 10–25 mg iltaisin.

Yli 75 mg:n annoksia pitää käyttää varoen.

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

Pediatriset potilaat

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

Hoidon kesto

Neuropaattinen kipu

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

Kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisevä hoito ja migreenin ennaltaehkäisevä hoito aikuisilla

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

Yökastelu

Pediatriset potilaat

Suosittelut annokset:

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

Annosta pitää nostaa asteittain.

Annos annetaan 1–1½ tuntia ennen nukkumaanmenoa.

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

Hoitojakson pituus ei saa ylittää kolmea kuukautta.

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

Kun hoito lopetetaan, amitriptyliinin käyttö pitää lopettaa vähitellen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Sytokromi P450 CYP2D6:n estäjät

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

Amitriptyliin Abcur 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 tai minkä tahansa asteinen sydänkatkos tai sydämen rytmihäiriöt ja sepelvaltimon vajaatoiminta.

Samanaikainen hoito MAOI-valmisteilla (monoamiinioksidaasin estäjät) on vasta-aiheista (ks. 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 irreversiibeillä, 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/tetrasyklisten 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, anestesioilogille pitää kertoa potilaan hoidosta amitriptyliinillä.

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

Läkkäät potilaat ovat erityisen alttiita ortostaattiselle hypotensiolle.

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

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

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

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

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

Pitkäaikaisen käytön jälkeen hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita, kuten päänsärkyä, huonoa oloa, unettomuutta ja ärtymistä.

Amitriptyliiniä pitää käyttää varoen potilailla, jotka saavat SSRI-hoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Yökastelu

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

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

Yhdistelmät, jotka vaativat varotoimia

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

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset amitriptyliiniin

Amitriptyliiniin kaltaiset trisyklistiset masennuslääkkeet (TCA) metaboloituvat pääosin maksan sytokromin P450-isoentsyymien CYP2D6 ja CYP2C19, jotka ovat väestössä polymorfisia, toimesta. Muita amitriptyliiniin 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. Amitriptyliiniin annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. 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 lisätä toksisuutta. Sellaisten sieni-infektiolääkkeiden kuin flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä) ja terbinafiini (CYP2D6:n estäjä) on havaittu nostavan amitriptyliiniin ja nortriptyliiniin pitoisuuksia seerumissa.

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

Trisyklistiset 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 plasmassa ja masennusvasteen vähentymiseen.

Etanolin vaikutuksesta plasmassa vapaan amitriptyliiniin pitoisuudet ja nortriptyliinipitoisuudet kasvoivat.

Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliiniin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seurantaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amitriptyliinin suhteen saatavilla on vain vähän tietoja raskauden aikaisesta altistumisesta.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. 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 äänekäs 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 (ks. 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-elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi;

Hyvin yleinen (>1/10);

Yleinen (>1/100, <1/10);

Melko harvinainen (>1/1 000, <1/100);

Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000);

Hyvin harvinainen (<1/10 000);

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-elinluokka	Esiintymistiheys	Suosittelu termi
Veri ja imukudos	Harvinainen	Luuydinloma, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Vähentynyt ruokahalu.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Anoreksia, verensokeriarvojen nousu tai lasku.
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Aggressio.

	Yleinen	Sekava mielentila, alentunut libido, agitaatio.
	Melko harvinainen	Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaiset.
	Harvinainen	Delirium (iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot, itsemurha-ajatukset tai -käytös*.
	Tuntematon	Paranoia.
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, vapina, pyöritys, päänsärky, puhehäiriö (dysartria).
	Yleinen	Keskittymiskyvyn häiriöt, makuhäiriö, parestesia, ataksia.
	Melko harvinainen	Kouristukset.
	Hyvin harvinainen	Akatisia, polyneuropatia.
	Tuntematon	Ekstrapyramidaalinen häiriö.
Silmät	Hyvin yleinen	Mukautumishäiriö.
	Yleinen	Mydriaasi.
	Hyvin harvinainen	Akuutti glaukooma.
	Tuntematon	Kuivasilmäisyys.
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus.
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämentykytys, takykardia.
	Yleinen	Eteiskammiokatkos, haarakatkos.
	Melko harvinainen	Kollapsitilat, sydämen vajaatoiminnan paheneminen.
	Harvinainen	Rytmihäiriö.
	Hyvin harvinainen	Kardiomyopatiat, kääntyvien kärkien takykardia.
	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).
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Kuiva suu, ummetus, pahoinvointi.
	Melko harvinainen	Ripuli, oksentelu, kielen turpoaminen.
	Harvinainen	Sylkirauhasten laajentuma, suolen lamaantumisen.
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toiminnan heikentyminen (esim. kolestaattinen maksasairaus).
	Harvinainen	Keltaisuus.
	Tuntematon	Hepatiitti.
Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Hyperhidroosi.

	Melko harvinainen	Ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen turvotus.
	Harvinainen	Hiusten lähtö, valoherkkyysreaktio.
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaamishäiriöt.
	Melko harvinainen	Virtsaumpi.
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö.
	Melko harvinainen	Galaktorrea.
	Harvinainen	Gynekomastia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys, 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. Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonneet transaminaasiarvot.

*Tapauksia itsemurha-ajatuksista tai -käytöksestä on raportoitu amitriptyyliinihoidon aikana ja juuri hoidon loppumisen jälkeen (ks. 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..

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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 takyarytmiat, 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 sokki. 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 kardiotoksisuudelle, kouristuskohtauksille ja hyponatremialle.

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

Hoito

1. Sairaalahoito (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 komplisoitumattomissa tapauksissa.
3. Tutki potilas kliinisten löydösten varalta. Tarkista urea 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 intuboinnalla. 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 rhabdomyolyyysin 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 monoamiinien takaisinoton estäjät (trisykliset masennuslääkkeet)

ATC-koodi: N06AA09

Vaikutusmekanismi

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

Se myös estää natrium-, kalium- ja NMDA-kanavien toimintaa sekä sentraalisesti 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 (ks. kohta 4.1).

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Kalvopäällysteiset tabletit

Amitriptylin Abcur 10 mg ja 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettien ottaminen suun kautta johtaa huippupitoisuuteen seerumissa noin neljässä tunnissa.

(t_{max} =3,89±1,87 tuntia; vaihteluväli 1,93–7,98 tuntia). Peroraalisen, 50 mg:n annoksen jälkeen keskiarvo on C_{max} =30,95±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±0,123; vaihteluväli 0,219–0,756).

Amitriptylin Abcur 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Suun kautta otettu amitriptyliini imeytyy hitaasti mutta täydellisesti. Koska lääke kulkeutuu ruoansulatuskanavan läpi usein hitaasti, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan vasta 1–5 (–8) tunnin kuluttua.

Systeeminen biologinen hyötyosuus on noin 50 % laskimoinjektion hyötyosuudesta.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus (V_d)_β arvioituna laskimonsisäisen antamisen jälkeen on 1221 L±280 L; vaihteluväli 769–1702 L (16±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) (ks. kohta 4.6).

Biotransformaatio

In vitro amitriptyliinin aineenvaihdunta etenee pääosin demetylaation (CYP2C19, CYP3A4) ja hydroksylaation (CYP2D6) kautta, jota seuraa konjugoituminen glukuronihapon kanssa. Muita osallistuvia isoentsyymejä ovat CYP1A2 ja CYP2C9. Geneettisellä polymorfismilla on osuutta aineenvaihduntaan. Tärkein aktiivinen metaboliitti on sekundaarinen amiini, nortriptyliini.

Nortriptyliini ehkäisee tehokkaammin noradrenaliinin kuin serotoniinin takaisinottoa, kun taas amitriptyliini ehkäisee yhtä hyvin noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa. Muilla metaboliiteilla, kuten cis- ja trans-10-hydroksiamitriptyliini ja cis- ja trans-10-hydroksinortriptyliini, on samanlainen profiili kuin nortriptyliinillä, mutta se on selvästi heikompi. Demetyylinortriptyliinia ja amitriptyliini-N-oksidia esiintyy plasmassa vain hyvin pieniä määriä, ja viimeksi mainittu on lähes täysin inaktiivinen. Kaikki metaboliitit ovat vähemmän antikolinergisia kuin amitriptyliini tai nortriptyliini. Plasmassa 10-hydroksinortriptyliinin kokonaismäärä on suurin, mutta useimmat metaboliiteista ovat konjugoituja.

Eliminaatio

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

Erittyminen tapahtuu pääosin virtsaan. 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 tavanomaisia tabletteja otetaan kolmesti päivässä.

Iäkkäät potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan aiheuttamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa. Tällaisten potilaiden kohdalla tulee annostuksessa olla varovainen (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta kinetiikkaan.

Polymorfismi

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

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

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

Terapeuttinen 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 estä sydämen repolarisaatiosta vastaavia ionikanavia (hERG-kanavat) terapeuttisten plasmapitoisuuksien ylemmällä mikromolaarisella alueella. Tästä johtuen amitriptyliini voi kasvattaa sydämen rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

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

Lisääntymistutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia hiirissä, rotissa tai kaneissa, kun amitriptyliiniä annettiin suun kautta annoksina 2-40 mg/kg/vrk (enintään 13 kertaa suurin suositeltu ihmisen amitriptyliiniannos, joka on 150 mg/vrk tai 3 mg/kg/vrk 50 kg painavalle potilaalle).

Kirjallisuustiedot viittaavat kuitenkin epämuodostumisen ja luutumisen viivästymisen riskiin hiirillä, hamstereilla, rotilla ja kaneilla annoksen ollessa 9-33 kertaa suurin suositeltu annos. Valmiste voi mahdollisesti vaikuttaa rottien hedelmällisyyteen, sillä siihen liittyi alentunut tiineyksien määrä.

Tämän hedelmällisyyteen liittyvän vaikutuksen syy ei ole tiedossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Maissitärkkelys
Povidoni
Magnesiumstearaatti
Talkki
Polyvinyylialkoholi
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Purkki: 3 vuotta

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

6.4 Säilytys

Purkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa PP-kansi: 20 ja 100 tablettia.
PVC/Al-läpipainopakkaus: 20 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

10 mg: 34697
25 mg: 34698
50 mg: 34699

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.5.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.03.2019