Liite III

VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Huomautus:

Nämä valmistetiedot ovat tulos referraaliprosessista, johon tämä komission päätös liittyy.

Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset voivat yhteistyössä viitejäsenvaltion kanssa tarvittaessa päivittää valmistetiedot direktiivin 2001/83/EY III osaston 4 luvussa säädellyn prosessin mukaisesti.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saroten ja muut kauppanimet 25 mg depotkapselit, kovat
Saroten ja muut kauppanimet 50 mg depotkapselit, kovat
Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[Täytetään kansallisesti]

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Tabletin voi jakaa kolmeen yhtä suureen annokseen.>

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Saroten ja muut kauppanimet 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 lääkkeettömillä ja lääkehoidoilla (mukaan lukien antispasmodiset ja vasopressiinityyppiset 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 lääkemuodoilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkemuoto/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
Alkuannos on 50 mg vuorokaudessa iltaisin otettuna. Jos tarpeen, vuorokausiannosta voidaan nostaa 25 mg:lla tai 50 mg:lla yhden viikon kuluttua enintään 150 mg:aan.

Ylläpitoannos on pienin tehokas hoitoannos.

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Saroten ja muut kauppanimet 75 mg -tableteissa on kaksi jakouurretta, joten ne voidaan jakaa kolmeen osaan. Annosta voidaan siis nostaa 25 mg:lla amitriptyliinihydrokloridia kerrallaan.>

Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus
Alkuannos on 25 mg vuorokaudessa iltaisin otettuna.
Vuorokausiannos voidaan nostaa 100-150 mg:aan riippuen yksittäisen potilaan vasteesta ja lääkkeen siedettävyydestä.
Yli 100 mg:n vuorokausiannoksia pitää määrätä 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.

Aikuiset
Alkuannos on 10-25 mg iltaisin.

Suositellut annokset ovat 25-75 mg iltaisin. Yli 100 mg:n annoksia on käytettävä varoen.

Analgeettinen vaikutus havaitaan yleensä 2-4 viikon hoidon jälkeen.

Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus

Suositellaan alkuannosta 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 (katso 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
Suositellut 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.

Hoidon kesto
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

Saroten ja muut kauppanimet on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
Kapselit pitää niellä veden kanssa.
Kapselit voidaan kuitenkin avata ja rakeet niellä kylmän juoman tai esim. jugurtin kanssa. Lääkettä ei saa pureskella.>

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Saroten retard 75 mg:n tableteissa on kaksi jakouurretta, jotka helpottavat tabletin jakamista kolmeen osaan. Ylimääräisiä osia voi säilyttää tablettipurkin säiliössä (kannen liukuvan osan alla) seuraavaan lääkkeenottokertaan asti. Tabletit otetaan aterioista riippumatta ja niellään 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 irreversiibeleillä, 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.

<u>QT-ajan pidentyminen</u>
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, anestesiologille pitää kertoa potilaan hoidosta amitriptyliinillä.

Annettaessa amitriptyliinia hypertyreoosipotilaille 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, 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.

<u>Itsemurha/itsemurha-ajatukset</u>

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.

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 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.
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.

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

<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
Apuaineet
Kapselin rakeet sisältävät sakkaroosia.
Potilaille, joilla on harvinainen, perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltaasin vajaus, ei pidä antaa tätä lääkettä.>

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 kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Näitä lääkeaineita 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 metyylidopan, 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 yhtaikaa 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. furosemidi) 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: Tramadolin (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadolin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitikseen ja täten nostaa tramadolipitoisuuksia, mikä voi lisätä opiaatin toksisuutta.

Sieni-infektiolääkkeet, kuten flukonatsoli ja terbinafiini, nostavat trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia seerumissa ja 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

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, metyylifenidaatti ja kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili) voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja siten toksisuutta. Sellaisten sieni-infektiolääkkeiden 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 kouristuskynnyksen alentumiseen ja kouristuskohtauksiin. Näiden lääkkeiden annosta 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 amitriptyliinin pitoisuudet ja nortriptyliinipitoisuudet kasvoivat.

4.6 Hedelmällisyys, 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 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 (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 (>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	Suositeltu termi
Veri ja imukudos	Harvinainen	Luuydinlama, 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 (skitsofreniapotilailla) itsemurha-ajatukset tai -käytös**
	Hyvin harvinainen	Paranoia
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, vapina, pyörrytys, 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
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 lamaantuminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti
	Melko harvinainen	Maksan toiminnan heikentyminen (esim. kolestaattinen maksasairaus)
	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	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 noussut, 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.

<u>Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen</u>

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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, 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.

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 ja kouristuskohtauksille.

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 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 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 rabdomyolyysin 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 masennusta 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 jännityspäänsärkyjen 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 jännityspäänsäryn estohoito
- migreenin estohoito.

Amitriptyliinin teho ja turvallisuus on todettu yökastelun hoidossa 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla (katso kohta 4.1).

Suositellut 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

<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
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).

Depotkapselit, kovat
Toisin kuin tablettien tapauksessa, joiden pitoisuuksissa seerumissa havaitaan selkeä nousu alussa, kapseleilla pitoisuudet nousevat hitaasti tasannevaiheeseen, joka on matalampi kuin tableteilla saavutettu huippupitoisuus. t_{max} = 7,1±1,9 tuntia; vaihteluväli 2,0-10,0 tuntia. Peroraalisen, 50 mg:n annoksen jälkeen keskimääräiset C_{max} –arvot ovat 21,5±9,0 ng/ml; vaihteluväli 13,2-35,8 ng/ml (77,5±32,4 nmol/l).>

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Toisin kuin tablettien tapauksessa, joiden pitoisuuksissa seerumissa havaitaan selkeä nousu alussa, säädellysti vapauttavilla tableteilla pitoisuudet nousevat hitaasti tasannevaiheeseen, joka on matalampi kuin tableteilla saavutettu huippupitoisuus. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan vasta 1–5 (–8) tunnin kuluttua.
Systeeminen biologinen hyötyosuus on noin 50 % laskimoinjektion hyötyosuudesta.>

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus $(V_d)_\beta$ 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) (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 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 ($t_{½}$ 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 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.

<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
Kun depotkapseleita annetaan iltaisin, amitriptyliinin pitoisuus on korkeimmillaan myöhään yöllä ja se laskee päivän aikana, kun taas nortriptyliinin pitoisuus pysyy tasaisena vuorokauden ympäri ja on siten päivällä suurempi kuin amitriptyliinin pitoisuus.

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Kun säädellysti vapauttavia tabletteja annetaan iltaisin, amitriptyliinin pitoisuus on korkeimmillaan myöhään yöllä ja se laskee päivän aikana, kun taas nortriptyliinin pitoisuus pysyy tasaisena vuorokauden ympäri ja on siten päivällä suurempi kuin amitriptyliinin pitoisuus.>

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

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan tuottamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin plasma-arvoihin. 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 (≈ 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

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko <sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten>

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saroten ja muut kauppanimet 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Saroten ja muut kauppanimet 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[Täytetään kansallisesti]

<[Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteiset tabletit]
Tabletin voi jakaa neljään yhtä suureen annokseen.>

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Saroten ja muut kauppanimet 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 lääkkeettömillä ja lääkehoidoilla (mukaan lukien antispasmodiset ja vasopressiinityyppiset 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 lääkemuodoilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkemuoto/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

Potilaanannos 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
Suositellut 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

Suositellaan 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 lääkevalmisteen 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
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
Suositellut 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

Saroten ja muut kauppanimet on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

<[Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteiset tabletit]
Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteisissä tableteissa on kolme jakouurretta, jotka helpottavat tabletin jakamista neljään osaan (12,5 mg/osa). Ylimääräisiä osia voi säilyttää tablettipurkin säiliössä (kannen liukuvan osan alla) seuraavaan lääkkeenottokertaan asti.>

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 irreversiibeleillä, 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.

<u>QT-ajan pidentyminen</u>
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, anestesiologille pitää kertoa potilaan hoidosta amitriptyliinillä.

Annettaessa amitriptyliinia hypertyreoosipotilaille 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.

<u>Itsemurha/itsemurha-ajatukset</u>
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.

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 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.

Pediatriset 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 laktaasinpuutos tai glukoosin ja galaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä ottaa tätä lääkettä.

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 kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Näitä lääkeaineita 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 metyylidopan, 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 yhtaikaa 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. furosemidi) 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: Tramadolin (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadolin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitikseen ja täten nostaa tramadolipitoisuuksia, mikä voi lisätä opiaatin toksisuutta.

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

<u>Yhdistelmät, jotka vaativat varotoimia</u>

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, metyylifenidaatti ja kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili) voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja siten toksisuutta. Sellaisten sieni-infektiolääkkeiden 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 kouristuskynnyksen 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.

4.6 Hedelmällisyys, 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 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 (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 (>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	Suositeltu termi
Veri ja imukudos	Harvinainen	Luuydinlama, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	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 (skitsofreniapotilailla) itsemurha-ajatukset tai -käytös*
	Tuntematon	Paranoia
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, vapina, pyörrytys, 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
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, käänteisten 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)
Ruoansulatuselimistö	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 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	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 noussut, 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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, 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 vaikeuasteen kanssa akuutissa yliannostuksessa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki. Metabolinen asidoosi, hypokalemia.

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 ja kouristuskohtauksille.

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 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 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 rabdomyolyysin 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 jännityspäänsärkyjen 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 jännityspäänsäryn estohoito
- migreenin estohoito.

Amitriptyliinin teho ja turvallisuus on todettu yökastelun hoidossa 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla (katso kohta 4.1).

Suositellut 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

Kalvopäällysteiset tabletit
<[Saroten ja muut kauppanimet 10 mg kalvopäällysteiset tabletit, Saroten ja muut kauppanimet 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).>

<[Saroten ja muut kauppanimet 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 $(V_d)_\beta$ 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) (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 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 ($t_{½}$ 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 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 puoliintumisajat ja heikentynyt oraalinen (Cl_o) puhdistuma hidastuneen aineenvaihdunnan takia on osoitettu iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan tuottamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin plasma-arvoihin. 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 (≈ 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

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko <sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten>

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Saroten ja muut kauppanimet 2 ml, 50 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

[Täytetään kansallisesti]

3. LÄÄKEMUOTO

[Täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Saroten ja muut kauppanimet on tarkoitettu vaikea-asteisen masennuksen sairaalahoitoon aikuisilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoidon aloitus
Lääkitys pitää aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan asteittain huomioiden kliininen vaste ja mahdolliset merkit siitä, ettei lääkevalmistetta siedetä.
Saroten-injektionestettä käytetään sairaalahoidossa oleville potilaille etenkin masennuksen hoidon aloitusvaiheessa.

Laskimoinfuusio
X lisätään yleensä infuusionesteeseen. Vuorokausiannos on yleensä yhdestä kolmeen 2 ml:n ampullia (vastaa 50–150 mg:aa amitriptyliinihydrokloridia vuorokaudessa tai 44,2–132,6 mg:aa amitriptyliiniä vuorokaudessa).
Ellei lääkäri toisin määrää, aikuisten vuorokausiannos annetaan 250–500 ml:ssa 0,9 % natriumkloridiliuosta 2–3 tuntia kestävänä tiputuksena verenpaine- ja EKG-seurannassa.

Anto lihakseen
X voidaan antaa myös pistoksena suureen lihakseen (IM-injektio). Ellei lääkäri toisin määrää, aikuisille annetaan 0,5–2 ampullia (1–4 ml injektionestettä, mikä vastaa 25–100 mg:aa amitriptyliinihydrokloridia vuorokaudessa) useina kertainjektioina, jotka sisältävät enintään 25 mg amitriptyliinihydrokloridia.

Annoksen suurentaminen
Jos annosta on tarpeen suurentaa, se tulee tehdä vähitellen 3–7 päivän kuluessa.
Suurin sallittu vuorokausiannos on 150 mg amitriptyliiniä injektiona/infuusiona, eikä sitä tule ylittää.

Jatkohoito suun kautta otettavalla valmisteella:
Noin 1–2 viikon kuluttua annosta ryhdytään vähitellen pienentämään ja potilaan hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla valmisteilla. Tämän jälkeen noudatetaan suun kautta otettavalle valmisteelle suositeltua annostusta ja hoidon kestoa.

Erityisryhmät

Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilas on heikkokuntoinen tai hänellä on aivojen tai sydämen vajaatoiminta, huono verenkierto, hengitysvaikeuksia, maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta
Varovaista annostusta ja, jos mahdollista, pitoisuuksien seerumissa suositellaan.

Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat
Iäkkäille potilaille riittää usein huomattavasti pienempi annos, ja tyydyttävä hoitotulos saavutetaan usein jo puolikkaalla vuorokausiannoksella. Yli 100 mg:n annoksia tulee käyttää varoen.

Pediatriset potilaat
Amitriptyliiniä ei pidä käyttää lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (katso kohta 4.4).

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
X voidaan antaa joko laskimoinfuusiona tai lihaksensisäisenä injektiona. Infuusioneste, jonka valmistuksessa on käytetty 0,9 % natriumkloridiliuosta, on käytettävä heti.

Lääkitys pitää aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan asteittain huomioiden kliininen vaste ja mahdolliset merkit siitä, ettei lääkevalmistetta siedetä.

Injektion virheellistä antamista (ihon alle, laskimon viereen, valtimoon) tulee välttää, sillä se voi aiheuttaa huomattavan kudosvaurion.

Hoidon kesto
Injektionestettä käytetään pääasiassa akuuttihoitoon. Jatkohoitoon tulee käyttää 1–2 viikon jälkeen suun kautta otettavia valmisteita. Valmisteen masennusta lievittävät vaikutukset ilmenevät yleensä 2–4 viikon jälkeen. Rauhoittavassa vaikutuksessa ei ole viivettä.

Masennuslääkehoito on oireenmukaista. Sitä on siksi jatkettava asianmukaisen kauan, yleensä enintään 6 kuukautta oireiden häviämisestä, tilan uusiutumisen estämiseksi.

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).

Kuten muitakaan trisyklisiä masennuslääkkeitä, amitriptyliiniä ei pidä antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasin estäjiä (MAOI). Amitriptyliinihoito voidaan aloittaa 14 vuorokautta sen jälkeen kun hoito irreversiibeleillä, 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.

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, anestesiologille pitää kertoa potilaan hoidosta amitriptyliinillä.

Annettaessa amitriptyliinia hypertyreoosipotilaille 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, 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 itsemurhanriski (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 sairastavila 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 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).

X sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä annosta kohti, eli se on käytännössä natriumiton.

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

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 kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Näitä lääkeaineita 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 metyylidopan, vaikutuksia. Kaiken verenpaineläkityksen 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 yhtaikaa 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. furosemidi) 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: Tramadolin (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadolin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitikseen ja täten nostaa tramadolipitoisuuksia, mikä voi lisätä opiaatin toksisuutta.

Sieni-infektiolääkkeet, kuten flukonatsoli ja terbinafiini, nostavat trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia seerumissa ja 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

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, metyylifenidaatti ja kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili) voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja siten toksisuutta. Sellaisten sieni-infektiolääkkeiden 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 kouristuskynnyksen 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 vapaan amitriptyliinin pitoisuudet ja nortriptyliinipitoisuudet kasvoivat.

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-järjestelmän mukainen elinluokka / 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	Suositeltu termi
Veri ja imukudos	Harvinainen	Luuydinlama, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Tuntematon	Anoreksia, verensokeriarvojen nousu tai lasku
	Hyvin yleinen	Aggressio
	Yleinen	Sekava mielentila, alentunut libido, agitaatio
	Melko harvinainen	Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaiset
	Harvinainen	Delirium (iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot (skitsofreniapotilailla) itsemurha-ajatukset tai -käytös*
	Tuntematon	Paranoia

Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, vapina, pyörrytys, 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
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 lamaantuminen
Maksa ja sappi	Harvinainen	Keltatauti
	Melko harvinainen	Maksan toiminnan heikentyminen (esim. kolestaattinen maksasairaus)
	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	Väsymys, janon tunne
	Harvinainen	Pyreksia

	Tuntematon	Pistoskohdan reaktiot
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 noussut, 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

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, 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.
Samanaikainen alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö voi pahentaa yliannostuksen vaikutuksia. Yksilöllinen vaste yliannokselle vaihtelee suuresti. Lapset ovat erittäin alttiita kardiotoksisuudelle ja kouristuskohtauksille.

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 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. 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

6. Levottomuutta ja kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.
7. Potilaita, joilla on toksisuuden merkkejä, seurataan vähintään 12 tunnin ajan.
8. Tarkkaile potilasta rabdomyolyysin varalta, jos hän on ollut tajuton huomattavan pitkän aikaa.
9. 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 masennusta lievittävään vaikutukseen.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä on jossain määrin affiniteettia muskariini- ja histamiini H1 -reseptoreihin.

Kliininen teho ja turvallisuus
Amitriptyliinin (injektionesteenä) teho ja turvallisuus on todettu masennuksen hoidossa aikuisilla.

Valmisteen masennusta lievittävät vaikutukset ilmenevät yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen. Rauhoittavassa vaikutuksessa ei ole viivettä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen
Laskimoon annettu lääke ei käy läpi ensikierron metaboliaa maksassa, joten huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan hyvin nopeasti ja täydellisesti. Tämän jälkeen pitoisuudet pienenevät nopeasti ja kaksivaiheisesti, mikä kuvaa tasapainotilan syntymistä lääkkeen jakautumisessa kudoksiin, perifeeriseen tilaan ja sentraalisesti.

Jakautuminen
Näennäinen jakautumistilavuus $(V_d)_\beta$ arvioituna laskimonsisäisen antamisen jälkeen on 1 221 ± 280 l; vaihteluväli 769-1 702 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) (katso kohta 4.6).

Biotransformaatio

In vitro amitriptyliinin aineenvaihdunta etenee pääosin demetylaation (CYP2C19, CYP3A) 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-hydroksiamitriptyliinillä ja cis- ja trans-10-hydroksinortriptyliinillä, on samanlainen profiili kuin nortriptyliinillä, mutta ne ovat selvästi heikompia. Demetyylinortriptyliinia ja amitriptyliini-N-oksidia esiintyy plasmassa vain hyvin pieniä määriä, ja viimeksi mainittu on lähes täysin inaktiivinen. Kaikilla metaboliiteilla on heikompi antikolinerginen vaikutus kuin amitriptyliinillä tai nortriptyliinillä. Plasmassa 10-hydroksinortriptyliinin kokonaismäärä on suurin, mutta useimmat metaboliiteista ovat konjugoituja.

Eliminaatio
Kun laskimoon annettiin 40–60 mg amitriptyliinihydrokloridia, eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 10,1–27,8 tuntia. Annoksella 15 mg se oli 15,5–19,5 tuntia. Iäkkäillä henkilöillä puoliintumisaika on pidempi. Keskimääräinen systeeminen puhdistuma (Cl_s) on 51,5 ± 13,8 l/h, vaihteluväli 25,6–71,8 l/h.
Eliminaation puoliintumisaika ($t_{½\,\beta}$) peroraalisen annostelun 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 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 puoliintumisajat hidastuneen aineenvaihdunnan takia on osoitettu iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta
Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan tuottamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin plasma-arvoihin. 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 (≈ 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

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pakkaus/Merkintä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]
<[Saroten ja muut kauppanimet 10 mg kalvopäällysteiset tabletit; Saroten ja muut kauppanimet 25 mg kalvopäällysteiset tabletit; Saroten ja muut kauppanimet 25 mg depotkapselit, kovat; Saroten ja muut kauppanimet 50 mg depotkapselit, kovat; Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteiset tabletit]
Amitriptyliini>

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit; Saroten ja muut kauppanimet 2 ml, 50 mg injektioneste, liuos]
Amitriptyliinihydrokloridi>

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

[Täytetään kansallisesti]

3. LUETTELO APUAINEISTA

[Täytetään kansallisesti]

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
[Täytetään kansallisesti]

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

[Täytetään kansallisesti]

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

[Täytetään kansallisesti]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

<[Saroten ja muut kauppanimet 10 mg kalvopäällysteiset tabletit; Saroten ja muut kauppanimet 25 mg kalvopäällysteiset tabletit; Saroten ja muut kauppanimet 25 mg depotkapselit, kovat; Saroten ja muut kauppanimet 50 mg depotkapselit, kovat; Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteiset tabletit]
Amitriptyliini>

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Amitriptyliinihydrokloridi>

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

AMPULLI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

<[vain Saroten ja muut kauppanimet 2 ml, 50 mg injektioneste, liuos]
amitriptyliinihydrokloridi>

2. ANTOTAPA

Injektioneste, liuos, laskimoinfuusioon ja lihaksensisäiseen injektioon

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2 ml

6. MUUTA

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Saroten ja muut kauppanimet (katso Liite I) 25 mg depotkapselit, kovat
amitriptyliini
Saroten ja muut kauppanimet (katso Liite I) 50 mg depotkapselit, kovat
amitriptyliini
Saroten ja muut kauppanimet (katso Liite I) 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit
amitriptyliinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää
3. Miten X:ää otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. X:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään

X kuuluu trisyklisiksi masennuslääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Tätä lääkettä käytetään seuraavien hoidossa:
- masennus aikuisilla (vaikeat masennusjaksot)
- neuropaattinen kipu aikuisilla
- kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisy aikuisilla
- migreenin ennaltaehkäisy aikuisilla
- yökastelu 6-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, kun elimelliset syyt (kuten spina bifida ja siihen liittyvät tilat) on ensin suljettu pois, eikä muilla lääkkeettömillä hoidoilla ja lääkehoidoilla (mukaan lukien lihasrelaksantit ja desmopressiini) ole saatu vastetta. Vain lääkärit, joilla on erikoisosaamista sitkeästä yökastelusta kärsivien potilaiden hoidossa, saavat määrätä tätä lääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Älä ota X:ää:
- jos olet allerginen amitriptyliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on hiljattain ollut sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten sydämen rytmihäiriöitä, jotka näkyvät EKG:ssä, sydänkatkos tai sepelvaltimotauti
- jos otat lääkkeitä, joita kutsutaan nimellä MAOI (monoamiinioksidaasin estäjät).
- jos olet ottanut MAOI-lääkkeitä viimeisten 14 päivän aikana
- jos olet ottanut edellisenä päivänä moklobemidiä

- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Jos sinua hoidetaan X:llä, sinun täytyy lopettaa lääkkeen ottaminen ja odottaa 14 päivää ennen kuin aloitat MAOI-hoidon.

Alle 6-vuotiaiden lasten ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat X:ää.

Kun saat suuren annoksen amitriptyliinia, sinulla voi olla sydämen rytmihäiriöitä tai matalaa verenpainetta (hypotensio). Oireita voi esiintyä myös tavallisilla annoksilla, jos sinulla on sydänsairaus.

Pidentynyt QT-aika
Sydänongelmaa, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi (joka näkyy sydänkäyrässä, EKG), ja sydämen rytmihäiriöitä (nopea tai epätasainen syke) on raportoitu X:ää käytettäessä.
Kerro lääkärillesi, jos:
- sinulla on hidas syke,
- sinulla on ongelma, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan verta kehossasi niin tehokkaasti kuin sen pitäisi (sydämen vajaatoiminta),
- käytät mitään muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa sydänvaivoja, tai
- sinulla on ongelma, jonka takia veressäsi on vähän kaliumia tai magnesiumia tai kaliumin taso on korkea
- sinulle suunnitellaan leikkausta, sillä amitriptyliinihoito voidaan joutua keskeyttämään ennen kuin sinulle voidaan antaa anestesiaa. Akuutin leikkauksen yhteydessä anestesiologille pitää kertoa amitriptyliinihoidosta.
- sinulla on yliaktiivinen kilpirauhanen tai saat kilpirauhaslääkitystä.

Itsemurha-ajatukset ja masennuksesi pahentuminen
Jos olet masentunut, voit joskus ajatella itsesi vahingoittamista tai tappamista. Nämä ajatukset voivat yleistyä masennuslääkkeiden ottamisen alkuvaiheessa, sillä näiden lääkkeiden vaikutuksen alkaminen vie aikaa, yleensä noin kaksi viikkoa, mutta joskus pidempään.
Saatat ajatella todennäköisemmin näin:
- Jos olet aikaisemmin ajatellut itsesi vahingoittamista tai tappamista.
- Jos olet nuori aikuinen. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet suuremman itsemurhakäyttäytymisen riskin nuorilla aikuisilla (alle 25-vuotiailla), joilla on mielenhäiriö ja joita hoidetaan masennuslääkkeillä.

Jos ajattelet milloinkaan itsesi vahingoittamista tai tappamista, ota yhteys lääkäriisi tai mene välittömästi sairaalaan.

Sinulle voi olla avuksi kertoa sukulaiselle tai läheiselle ystävälle, että olet masentunut, ja pyytää heitä lukemaan tämä esite. Voit pyytää heitä kertomaan sinulle, jos masennuksesi tai ahdistuneisuutesi on heidän mielestään pahentunut tai jos he ovat huolissaan muutoksista käytöksessäsi.

Mania
Jotkut potilaat, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö, voivat siirtyä maaniseen vaiheeseen. Tätä luonnehtii suuri määrä nopeasti muuttuvia ideoita, ylenpalttinen iloisuus ja ylenmääräinen fyysinen aktiivisuus. Tällöin on tärkeää ottaa yhteys lääkäriisi, joka luultavasti muuttaa lääkitystäsi.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai sinulla on ollut mitään lääketieteellisiä ongelmia, erityisesti, jos sinulla on
- ahdaskulmaglaukooma (näön menetys epänormaalisti korkean silmänpaineen takia)
- epilepsia tai kohtausten tai kouristuskohtausten historia
- virtsaamisvaikeuksia
- laajentunut eturauhanen

- kilpirauhastauti
- kaksisuuntainen mielialahäiriö
- skitsofrenia
- vaikea maksasairaus
- vaikea sydänsairaus
- mahaportin ahtauma tai suolen lamaantuminen
- diabetes (sokeritauti), sillä diabeteslääkitystäsi voidaan joutua tarkistamaan

Jos käytät masennuslääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä), lääkärisi saattaa harkita annoksesi muuttamista (katso myös kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja X sekä kohta 3).

Jotkin haittavaikutukset, kuten pyörrytys seisomaan noustessa alhaisen verenpaineen takia, ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla (katso myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Masennus, neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn esto ja migreenin ennaltaehkäisy
Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille näiden vaivojen hoitamiseen, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Yökastelu
- EKG tulee tehdä ennen amitriptyliinihoidon aloittamista pitkä QT-oireyhtymän poissulkemiseksi.
- Tätä lääkettä ei tule ottaa samanaikaisesti antikolinergisen lääkkeen kanssa (katso myös kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja X).
- Masennuslääkehoidon alkuvaiheessa itsemurha-ajatuksia ja -käytöstä voi esiintyä myös hoidettaessa muita vaivoja kuin masennusta. Tästä syystä yökastelusta kärsivien potilaiden hoidon yhteydessä tulee noudattaa samoja varotoimia kuin masennuspotilaiden hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja X
Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa toisten lääkkeiden vaikutukseen, mikä voi joskus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, kuten:
- monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI), esim. feneltsiini, iproniatsidi, isokarboksatsidi, nialamidi tai tranyylisypromiini (käytetään masennuksen hoidossa) tai selegiliini (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa). Näitä ei tule käyttää samanaikaisesti X:n kanssa (katso kohta 2 Älä ota X:ää).
- adrenaliini, efedriini, isoprenaliini, noradrenaliini, fenyyliefriini ja fenyylipropanoliamiini (näitä voi olla yskän- tai vilustumislääkkeissä ja joissakin anestesialääkkeissä)
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili), guanetidiini, betanidiini, klonidiinireserpiini ja metyylidopa
- antikolinergiset lääkkeet, kuten jotkin Parkinsonin taudin ja ruoansulatuskanavan häiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. atropiini, hyoskyamiini)
- tioridatsiini (käytetään skitsofrenian hoidossa)
- tramadoli (kipulääke)
- sieni-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. flukonatsoli, terbinafiini, ketokonatsoli, ja itrakonatsoli)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. barbituraatit)
- masennuslääkkeet, (esim. SSRI:t (fluoksetiini, paroksetiini, fluvoksamiini) ja bupropioni)
- tiettyjen sydänvaivojen hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet)
- simetidiini (käytetään vatsahaavojen hoidossa)
- metyylifenidaatti (käytetään ADHD:n hoidossa).
- ritonaviiri (käytetään HIV:n hoidossa)

- suun kautta otettavat ehkäisylääkkeet
- rifampisiini (tartuntojen hoitoon)
- fenytoiini ja karbamatsepiini (epilepsian hoitoon)
- mäkikuisma (Hypericum perforatum) – masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- kilpirauhaslääkkeet.

Kerro myös lääkärillesi, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut lääkettä, joka saattaa vaikuttaa sydämen rytmiin, esim.:

- lääkkeet, joilla hoidetaan epätasaista rytmiä (esim. kinidiini ja sotaloli)
- astemitsoli ja terfenadiini (käytetään allergioiden ja heinänuhan hoidossa)
- tiettyjen mielenhäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. pimotsidi ja sertindoli)
- sisapridi (käytetään tiettyjen ruuansulatushäiriöiden hoidossa)
- halofantriini (käytetään malarian hoidossa)
- metadoni (käytetään kivun hoidossa ja vieroituksessa)
- diureetit (esim. furosemidi)

Jos sinulle tehdään leikkaus ja saat yleis- tai paikallispuudutuksen, sinun pitää kertoa lääkärillesi, että otat tätä lääkettä.

Sinun tulee myös kertoa hammaslääkärillesi, että käytät tätä lääkettä, jos sinulle annetaan paikallispuudutetta.

X alkoholin kanssa
Alkoholin juomista ei suositella tämän lääkehoidon aikana, sillä se saattaa lisätä lääkkeen rauhoittavia vaikutuksia.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Amitriptyliiniä ei suositella raskauden aikana käytettäväksi, ellei se ole lääkärin mielestä selkeästi tarpeen, ja vasta riski/hyötysuhteen tarkan arvioinnin jälkeen. Jos olet ottanut tätä lääkettä raskauden viimeisen vaiheen aikana, vastasyntyneellä saattaa olla vieroitusoireita, kuten ärtyisyyttä, hypertoniaa, vapinaa, hengityksen epäsäännöllisyyttä, huonoa juomista ja äänekästä itkua, virtsaumpi ja ummetus.

Lääkärisi neuvoo sinua imettämisen aloittamisesta/jatkamisesta/lopettamisesta tai tämän lääkkeen käytön lopettamisesta huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyn sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tämä lääke voi aiheuttaa uneliaisuutta ja pyörrytystä varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on tällaisia oireita.

<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
X sisältää sakkaroosia
Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on intoleranssi joitakin sokereita kohtaan, ota yhteyttä lääkäriisi ennen kuin otat tätä lääkettä.>

3. Miten X:ää otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Kaikkia annosteluohjeita ei voida saavuttaa kaikilla lääkemuodoilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkemuoto/vahvuus on valittava aloitusannoksille ja kaikille myöhemmille annoksen lisäyksille.

Masennus

Aikuisilla
Suositusten mukainen aloitusannos on 50 mg iltaisin. Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen aina 150 mg:aan iltaisin.

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Tableteissa on kaksi jakouurretta, joten ne voidaan jakaa kolmeen osaan. Annosta voidaan siis nostaa 25 mg:lla amitriptyliinihydrokloridia kerrallaan. Ylimääräisiä osia voi säilyttää tablettipurkin säiliössä (kannen liukuvan osan alla) seuraavaan lääkkeenottokertaan asti.>

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus
Suositusten mukainen aloitusannos on 25 mg iltaisin. Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen aina 100 mg:aan.
Jos saat 100-150 mg:n annoksia iltaisin, lääkärisi saattaa joutua seuraamaan tilaasi useammin.

Käyttö lapsille ja nuorille
Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille tai nuorille masennuksen hoitoon. Katso lisätietoja kohdasta 2.

Neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn esto ja migreenin ennaltaehkäisy
Lääkärisi säätää lääkitystäsi oireidesi ja hoitovasteesi mukaisesti.

Aikuisilla
Lääkärisi aloittaa hoitosi todennäköisesti kalvopäällysteisillä Saroten-tableteilla ennen kuin hoito X:llä aloitetaan.

Alkuannoksen pitää olla 10-25 mg iltaisin. Suositellut annokset ovat 25-75 mg iltaisin.

Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen. Jos saat yli 100 mg:n päivittäisiä annoksia, lääkärisi saattaa joutua seuraamaan tilaasi useammin.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus
Suositeltava aloitusannos on 10-25 mg iltaisin. Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen.
Jos saat yli 75 mg:n annoksia päivittäin, lääkärisi saattaa joutua seuraamaan tilaasi useammin.

Käyttö lapsille ja nuorille
Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille tai nuorille neuropaattisen kivun hoitamiseksi, kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisyyn ja migreenin ennaltaehkäisyyn. Katso lisätietoja kohdasta 2.

Yökastelu
Käyttö lapsille ja nuorille
Suositellut annokset lapsille:
- alle 6-vuotiaat: katso kohta 2 Älä ota X:ää
- 6-10-vuotiaat: 10 mg – 20 mg päivittäin. Tälle ikäryhmälle pitää käyttää sopivampaa annosmuotoa.
- 11-vuotiaat ja vanhemmat lapset: 25 mg – 50 mg.

Annosta on kasvatettava asteittain.
Ota tämä lääke 1-1½ tuntia ennen nukkumaan menoa.

Ennen hoidon aloitusta lääkärisi ottaa EKG:n tarkistaakseen, ettei sydämesi sykkeessä ole mitään epätavallista.

Lääkärisi arvioi hoidon uudelleen kolmen kuukauden kuluttua ja ottaa uuden EKG:n, jos tarpeen.

Älä keskeytä hoitoa kysymättä asiasta ensin lääkäriltäsi.

Potilaat, joilla on erityisriski

Potilaat, joilla on maksasairaus, tai jotka tiedetään “hitaiksi metaboloijiksi” saavat yleensä pienemmän annoksen.
Lääkäri voi ottaa verinäytteitä selvittääkseen amitriptyliinin määrän veressä (katso myös kohta 2).

Miten ja milloin X:ää tulee ottaa
Tämä lääke otetaan yhtenä annoksena iltaisin.
Lääke voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
Niele kapselit veden kanssa.
Jos sinulla on vaikeuksia kapselien nielemisessä, voit avata ne ja sekoittaa rakeet esim. jogurttiin tai kylmään juomaan. Älä pureskele rakeita.>

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Jakouurre helpottaa tabletin jakamista kolmeen yhtä suureen annokseen. Ylimääräisiä osia voi säilyttää tablettipurkin säiliössä.
X voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.
Tabletit otetaan aterioista riippumatta ja niellään veden kanssa.>

Hoidon kesto
Älä muuta lääkkeen annosta tai lopeta sen käyttöä kysymättä asiasta ensin lääkäriltäsi.

Masennus
Kuten muiden masennuslääkkeiden yhteydessä, tilanteen parantumiseen voi mennä muutama viikko.

Masennuksen hoidon kesto on yksilöllistä, mutta se kestää yleensä ainakin kuusi kuukautta. Lääkärisi päättää hoidon keston.

Jatka lääkkeen ottamista niin pitkään kuin lääkärisi sitä suosittelee.

Varsinainen sairaus voi kestää pitkään. Jos keskeytät hoidon liian pian, oireesi voivat palata.

Neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn esto ja migreenin ennaltaehkäisy
Voi viedä joitakin viikkoja ennen kuin kivussasi ilmenee parantumista.

Keskustele hoitosi kestosta lääkärisi kanssa ja jatka lääkkeen ottamista niin pitkään kuin lääkärisi suosittelee.

Yökastelu
Lääkärisi arvioi tuleeko hoitoa jatkaa kolmen kuukauden jälkeen.

Jos otat enemmän X:ää kuin sinun pitäisi
Ota yhteyttä lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan välittömästi. Tee näin, vaikka et huomaisikaan mitään huonon olon tai myrkytyksen merkkejä. Ota lääkepakkaus mukaasi lähtiessäsi lääkärin vastaanotolle tai sairaalaan.

Yliannostuksen oireita ovat:
- laajentuneet pupillit
- nopea tai epätasainen syke
- virtsaamisvaikeudet
- kuiva suu ja kieli
- suolen tukkeutuminen
- kohtaukset
- kuume
- ärtyneisyys
- sekavuus
- hallusinaatiot

- hallitsemattomat liikkeet
- matala verenpaine, heikko syke, kalpeus
- hengitysvaikeudet
- ihon sinertävä väri
- hidas syke
- uneliaisuus
- tajunnan menetys
- kooma
- erilaiset sydänoireet kuten sydänkatkos, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki, metabolinen asidoosi, hypokalemia.

Jos unohdat ottaa X:ää
Ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat X:n käytön
Lääkärisi päättää milloin ja miten hoitosi lopetetaan epämukavien oireiden välttämiseksi, joita voi esiintyä, jos lääkkeen käyttö lopetetaan äkkiä (esim. päänsärky, huono olo, uneliaisuus ja ärtymys).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat mitään seuraavista oireista, mene lääkäriin välittömästi:

- näön ajoittaista hämärtymistä, värejä näkökentässä ja silmäkipu.
  Sinun tulee teettää silmätutkimus välittömästi ennen kuin hoitoa tällä lääkkeellä voidaan jatkaa. Tämä voi olla akuutin glaukooman merkki. Hyvin harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta.

- sydänongelma, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi (joka näkyy EKG-tutkimuksessa)
  Yleinen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä.

- Paha ummetus, vatsan turvotus, kuume ja oksentelu.
  Nämä oireet voivat johtua siitä, että osa suolesta on lamaantunut. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- Ihon ja silmänvalkuaisten keltainen väri (keltatauti).
  Lääke on voinut vaikuttaa maksaasi. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta.

- Mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta tai pitkäkestoinen kurkkukipu ja kuume.
  Nämä voivat olla ensioireita siitä, että lääke on vaikuttanut vereesi tai luuytimeesi. Vereen kohdistuvat vaikutukset voivat vähentää punasolujen (jotka kuljettavat happea kehossa), valkosolujen (jotka auttavat estämään tulehduksia) ja verihiutaleiden (jotka auttavat hyytymisessä) määrää. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- Itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

Alla annetut haittavaikutukset on raportoitu seuraavilla esiintymistiheyksillä:

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä

- unisuus/uneliaisuus
- käsien tai muiden kehon osien vapina
- pyörrytys
- päänsärky
- epätasainen, voimakas tai nopea sydämen syke
- pyörrytystä seisomaan noustaessa alhaisen verenpaineen (ortostaattinen alhainen verenpaine) takia
- kuiva suu
- ummetus
- pahoinvointi
- liiallinen hikoilu
- painonnousu
- epäselvä tai hidas puhe
- aggressio
- nenän tukkoisuus.

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä

- sekavuus
- seksuaaliset muutokset (alentunut seksuaalivietti, ongelmia erektion saamisessa)
- huomiokyvyn häiriöt
- muutokset makuaistissa
- käsien tai jalkojen tunnottomuus tai kihelmöinti
- häiriöt koordinaatiossa
- laajentuneet pupillit
- sydänkatkos
- väsymys
- veren natriumtasojen lasku
- agitaatio
- virtsaamishäiriöt
- janon tunne.

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta

- kiihtymys, ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet, painajaisunet
- kouristukset
- tinnitus (korvien soiminen)
- verenpaineen kohoaminen
- ripuli, oksentelu
- ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen ja kielen turpoaminen
- virtsaamisvaikeudet
- rintamaidon tuoton lisääntyminen tai maidonvuoto ilman imetystä
- kasvanut silmänpaine
- kollapsitilat
- sydämen vajaatoiminnan paheneminen
- maksan toiminnan heikkeneminen (esim. kolestaattinen maksasairaus)
-

Harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta

- vähentynyt ruokahalu
- hourailu (varsinkin iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot (erityisesti potilailla, joilla on skitsofrenia)
- epänormaali sydämen rytmi tai syke
- sylkirauhasten turpoaminen
- hiustenlähtö
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle
- rintojen kasvu miehillä
- kuume

- painon lasku
- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa

Hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta
- sydänlihassairaus
- sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve olla jatkuvasti liikkeessä
- ääreishermojen häiriö
- akuutti silmänpaineen nousu
- erityiset epänormaalin sydämen rytmin muodot (niin kutsuttu kääntyvien kärkien takykardia)
- keuhkorakkuloiden ja keuhkokudoksen allerginen tulehdus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
- ruokahalun tunne puuttuu
- verensokeritasojen nousu tai lasku
- vainoharhaisuus
- liikehäiriöt (tahattomat liikkeet tai vähentyneet liikkeet)
- yliherkkyydestä johtuva sydänlihaksen tulehdus
- maksatulehdus
- kuuma aalto.

Tämän tyyppisiä lääkkeitä käyttävillä potilailla on havaittu kasvanut luunmurtumien riski.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. X:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[Täytetään kansallisesti]

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä X sisältää
<[Saroten ja rinnakkaisnimet, depotkapselit, kovat]
Vaikuttava aine on amitriptyliini.>

<[Saroten ja muut kauppanimet 75 mg säädellysti vapauttavat tabletit]
Vaikuttava aine on amitriptyliinihydrokloridi.>

[Täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{**KK/VVVV**}> <**{kuukausi VVVV}**>.
[Täytetään kansallisesti]

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Saroten ja muut kauppanimet (katso Liite I) 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Saroten ja muut kauppanimet (katso Liite I) 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Saroten ja muut kauppanimet (katso Liite I) 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
amitriptyliini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää
3. Miten X:ää otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. X:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään

X kuuluu trisyklisiksi masennuslääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.

Tätä lääkettä käytetään seuraavien hoidossa:
- masennus aikuisilla (vaikeat masennusjaksot)
- neuropaattinen kipu aikuisilla
- kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisy aikuisilla
- migreenin ennaltaehkäisy aikuisilla
- yökastelu 6-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, kun elimelliset syyt (kuten spina bifida ja siihen liittyvät tilat) on ensin suljettu pois, eikä muilla lääkkeettömillä hoidoilla ja lääkehoidoilla (mukaan lukien lihasrelaksantit ja desmopressiini) ole saatu vastetta. Vain lääkärit, joilla on erikoisosaamista sitkeästä yökastelusta kärsivien potilaiden hoidossa, saavat määrätä tätä lääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Älä ota X:ää:
- jos olet allerginen amitriptyliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on hiljattain ollut sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten sydämen rytmihäiriöitä, jotka näkyvät EKG:ssä, sydänkatkos tai sepelvaltimotauti
- jos otat lääkkeitä, joita kutsutaan nimellä MAOI (monoamiinioksidaasin estäjät).
- jos olet ottanut MAOI-lääkkeitä viimeisten 14 päivän aikana
- jos olet ottanut edellisenä päivänä moklobemidiä
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Jos sinua hoidetaan X:llä, sinun täytyy lopettaa lääkkeen ottaminen ja odottaa 14 päivää ennen kuin aloitat MAOI-hoidon.

Alle 6-vuotiaiden lasten ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat X:ää.

Kun saat suuren annoksen amitriptyliiniä, sinulla voi olla sydämen rytmihäiriöitä tai matalaa verenpainetta (hypotensio). Oireita voi esiintyä myös tavallisilla annoksilla, jos sinulla on sydänsairaus.

Pidentynyt QT-aika
Sydänongelmaa, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi (joka näkyy sydänkäyrässä, EKG), ja sydämen rytmihäiriöitä (nopea tai epätasainen syke) on raportoitu X:ää käytettäessä. Kerro lääkärillesi, jos:

- sinulla on hidas syke,
- sinulla on ongelma, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan verta kehossasi niin tehokkaasti kuin sen pitäisi (sydämen vajaatoiminta),
- käytät mitään muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa sydänvaivoja, tai
- sinulla on ongelma, jonka takia veressäsi on vähän kaliumia tai magnesiumia tai kaliumin taso on korkea.
- sinulle suunnitellaan leikkausta, sillä amitriptyliinihoito voidaan joutua keskeyttämään ennen kuin sinulle voidaan antaa anestesiaa. Akuutin leikkauksen yhteydessä anestesiologille pitää kertoa amitriptyliinihoidosta.
- sinulla on yliaktiivinen kilpirauhanen tai saat kilpirauhaslääkitystä.

Itsemurha-ajatukset ja masennuksesi pahentuminen
Jos olet masentunut, voit joskus ajatella itsesi vahingoittamista tai tappamista. Nämä ajatukset voivat yleistyä masennuslääkkeiden ottamisen alkuvaiheessa, sillä näiden lääkkeiden vaikutuksen alkaminen vie aikaa, yleensä noin kaksi viikkoa, mutta joskus pidempään.
Saatat ajatella todennäköisemmin näin:

- Jos olet aikaisemmin ajatellut itsesi vahingoittamista tai tappamista.
- Jos olet nuori aikuinen. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet suuremman itsemurhakäyttäytymisen riskin nuorilla aikuisilla (alle 25-vuotiailla), joilla on mielenhäiriö ja joita hoidetaan masennuslääkkeillä.

Jos ajattelet milloinkaan itsesi vahingoittamista tai tappamista, ota yhteys lääkäriisi tai mene välittömästi sairaalaan.

Sinulle voi olla avuksi kertoa sukulaiselle tai läheiselle ystävälle, että olet masentunut, ja pyytää heitä lukemaan tämä esite. Voit pyytää heitä kertomaan sinulle, jos masennuksesi tai ahdistuneisuutesi on heidän mielestään pahentunut tai jos he ovat huolissaan muutoksista käytöksessäsi.

Mania
Jotkut potilaat, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö, voivat siirtyä maaniseen vaiheeseen. Tätä luonnehtii suuri määrä nopeasti muuttuvia ideoita, ylenpalttinen iloisuus ja ylenmääräinen fyysinen aktiivisuus. Tällöin on tärkeää ottaa yhteys lääkäriisi, joka luultavasti muuttaa lääkitystäsi.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai sinulla on ollut mitään lääketieteellisiä ongelmia, erityisesti, jos sinulla on

- ahdaskulmaglaukooma (näön menetys epänormaalisti korkean silmänpaineen takia)
- epilepsia tai kohtausten tai kouristuskohtausten historia
- virtsaamisvaikeuksia
- laajentunut eturauhanen
- kilpirauhastauti
- kaksisuuntainen mielialahäiriö

- skitsofrenia
- vaikea maksasairaus
- vaikea sydänsairaus
- mahaportin ahtauma tai suolen lamaantuminen
- diabetes (sokeritauti), sillä diabeteslääkitystäsi voidaan joutua tarkistamaan

Jos käytät masennuslääkkeitä, kuten SSRI-lääkkeitä, lääkärisi saattaa harkita annoksesi muuttamista (katso myös kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja X sekä kohta 3).

Jotkin haittavaikutukset, kuten pyörrytys seisomaan noustessa alhaisen verenpaineen takia, ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla (katso myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Masennus, neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn esto ja migreenin ennaltaehkäisy
Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille näiden vaivojen hoitamiseen, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Yökastelu
- EKG tulee tehdä ennen amitriptyliinihoidon aloittamista pitkä QT-oireyhtymän poissulkemiseksi.
- Tätä lääkettä ei tule ottaa samanaikaisesti antikolinergisen lääkkeen kanssa (katso myös kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja X).
- Masennuslääkehoidon alkuvaiheessa itsemurha-ajatuksia ja -käytöstä voi esiintyä myös hoidettaessa muita vaivoja kuin masennusta. Tästä syystä yökastelusta kärsivien potilaiden hoidon yhteydessä tulee noudattaa samoja varotoimia kuin masennuspotilaiden hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja X
Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa toisten lääkkeiden vaikutukseen, mikä voi joskus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut muita lääkkeitä, kuten:
- monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI), esim. feneltsiini, iproniatsidi, isokarboksatsidi, nialamidi tai tranyylisypromiini (käytetään masennuksen hoidossa) tai selegiliini (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa). Näitä ei tule käyttää samanaikaisesti X:n kanssa (katso kohta 2 Älä ota X:ää).
- adrenaliini, efedriini, isoprenaliini, noradrenaliini, fenyyliefriini ja fenyylipropanoliamiini (näitä voi olla yskän- tai vilustumislääkkeissä ja joissakin anestesialääkkeissä)
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili), guanetidiini, betanidiini, klonidiinireserpiini ja metyylidopa
- antikolinergiset lääkkeet, kuten jotkin Parkinsonin taudin tai ruuansulatuskanavan häiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. atropiini, hyoskyamiini)
- tioridatsiini (käytetään skitsofrenian hoidossa)
- tramadoli (kipulääke)
- sieni-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. flukonatsoli, terbinafiini, ketokonatsoli ja itrakonatsoli)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. barbituraatit)
- masennuslääkkeet (esim. SSRI:t (fluoksetiini, paroksetiini, fluvoksamiini), ja bupropioni)
- tiettyjen sydänvaivojen hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. betasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet)
- simetidiini (käytetään vatsahaavojen hoidossa)
- metyylifenidaatti (käytetään ADHD:n hoidossa).
- ritonaviiri (käytetään HIV:n hoidossa)
- suun kautta otettavat ehkäisylääkkeet
- rifampisiini (tartuntojen hoitoon)
- fenytoiini ja karbamatsepiini (epilepsian hoitoon)

- mäkikuisma (Hypericum perforatum) - masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- kilpirauhaslääkkeet.

Kerro myös lääkärillesi, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut lääkettä, joka saattaa vaikuttaa sydämen rytmiin, esim.:
- lääkkeet, joilla hoidetaan epätasaista rytmiä (esim. kinidiini ja sotaloli)
- astemitsoli ja terfenadiini (käytetään allergioiden ja heinänuhan hoidossa)
- tiettyjen mielenhäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. pimotsidi ja sertindoli)
- sisapridi (käytetään tiettyjen ruuansulatushäiriöiden hoidossa)
- halofantriini (käytetään malarian hoidossa)
- metadoni (käytetään kivun hoidossa ja vieroituksessa)
- diureetit (esim. furosemidi)

Jos sinulle tehdään leikkaus ja saat yleis- tai paikallispuudutuksen, sinun pitää kertoa lääkärillesi, että otat tätä lääkettä.

Sinun tulee myös kertoa hammaslääkärillesi, että käytät tätä lääkettä, jos sinulle annetaan paikallispuudutetta.

X alkoholin kanssa
Alkoholin juomista ei suositella tämän lääkehoidon aikana, sillä se saattaa lisätä lääkkeen rauhoittavia vaikutuksia.

Raskaus ja imetys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Amitriptyliiniä ei suositella raskauden aikana käytettäväksi, ellei se ole lääkärin mielestä selkeästi tarpeen, ja vasta riski/hyötysuhteen tarkan arvioinnin jälkeen. Jos olet ottanut tätä lääkettä raskauden viimeisen vaiheen aikana, vastasyntyneellä saattaa olla vieroitusoireita, kuten ärtyisyyttä, hypertoniaa, vapinaa, hengityksen epäsäännöllisyyttä, huonoa juomista ja äänekästä itkua, virtsaumpi ja ummetus.

Lääkärisi neuvoo sinua imettämisen aloittamisesta/jatkamisesta/lopettamisesta tai tämän lääkkeen käytön lopettamisesta huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyn sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tämä lääke voi aiheuttaa uneliaisuutta ja pyörrytystä varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on tällaisia oireita.

X sisältää laktoosia
Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on intoleranssi joitakin sokereita kohtaan, ota yhteyttä lääkäriisi ennen kuin otat tätä lääkettä.

3. Miten X:ää otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Kaikkia annosteluohjeita ei voida saavuttaa kaikilla lääkemuodoilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkemuoto/vahvuus on valittava aloitusannoksille ja kaikille myöhemmille annoksen lisäyksille.

Masennus
Aikuisilla
Suositusten mukainen aloitusannos on 25 mg kahdesti päivässä.

Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen aina 150 mg:aan päivässä kahteen annokseen jaettuna.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus
Suositusten mukainen aloitusannos on 10 mg päivässä.

Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen aina 100 mg:aan päivässä kahteen annokseen jaettuna. Jos saat 100-150 mg:n annoksia päivittäin, lääkärisi saattaa joutua seuraamaan tilaasi useammin.

Käyttö lapsille ja nuorille
Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille tai nuorille masennuksen hoitoon. Katso lisätietoja kohdasta 2.

Neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn esto ja migreenin ennaltaehkäisy
Lääkärisi säätää lääkitystäsi oireidesi ja hoitovasteesi mukaisesti.

Aikuisilla
Suositusten mukainen aloitusannos on 10-25 mg iltaisin.

Suositusten mukainen annos on 25-75 mg vuorokaudessa.

Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen. Jos saat yli 100 mg:n päivittäisiä annoksia, lääkärisi saattaa joutua seuraamaan tilaasi useammin. Lääkärisi kertoo tuleeko sinun ottaa annoksesi kerran päivässä tai jakaa se kahteen annokseen.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus
Suositusten mukainen aloitusannos on 10-25 mg iltaisin.

Riippuen vasteestasi lääkkeeseen, lääkärisi voi kasvattaa annosta hiljalleen.. Jos saat yli 75 mg:n annoksia päivittäin, lääkärisi saattaa joutua seuraamaan tilaasi useammin.

Käyttö lapsille ja nuorille
Tätä lääkettä ei pidä antaa lapsille tai nuorille neuropaattisen kivun hoitamiseksi, kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisyyn ja migreenin ennaltaehkäisyyn. Katso lisätietoja kohdasta 2.

Yökastelu
Käyttö lapsille ja nuorille
Suositellut annokset lapsille:
- alle 6-vuotiaat: katso kohta 2 Älä ota X:ää
- 6-10-vuotiaat: 10 mg – 20 mg päivittäin. Tälle ikäryhmälle pitää käyttää sopivampaa annosmuotoa.
- 11-vuotiaat ja vanhemmat lapset: 25 mg – 50 mg.

Annosta on kasvatettava asteittain.
Ota tämä lääke 1-1½ tuntia ennen nukkumaanmenoa.

Ennen hoidon aloitusta lääkärisi ottaa EKG:n tarkistaakseen, ettei sydämesi sykkeessä ole mitään epätavallista.

Lääkärisi arvioi hoidon uudelleen kolmen kuukauden kuluttua ja ottaa uuden EKG:n, jos tarpeen.

Älä keskeytä hoitoa kysymättä asiasta ensin lääkäriltäsi.

Potilaat, joilla on erityisriski
Potilaat, joilla on maksasairaus, tai jotka tiedetään “hitaiksi metaboloijiksi” saavat yleensä pienemmän annoksen.
Lääkäri voi ottaa verinäytteitä selvittääkseen amitriptyliinin määrän veressä (katso myös kohta 2).

Miten ja milloin X:ää tulee ottaa
Lääke voidaan ottaa ruuan kanssa tai ilman.

<[Saroten ja muut kauppanimet 50 mg kalvopäällysteiset tabletit]
Tableteissa on kolme jakouurretta, jotka helpottavat tabletin jakamista neljään yhtä suureen annokseen. Ylimääräisiä osia voi säilyttää tablettipurkin säiliössä (kannen liukuvan osan alla) seuraavaan lääkkeenottokertaan asti.>

Niele kapselit veden kanssa. Älä pureskele niitä.

Hoidon kesto
Älä muuta lääkkeen annosta tai lopeta sen käyttöä kysymättä asiasta ensin lääkäriltäsi.

Masennus
Kuten muiden masennuslääkkeiden yhteydessä, tilanteen parantumiseen voi mennä muutama viikko.

Masennuksen hoidon kesto on yksilöllistä, mutta se kestää yleensä ainakin kuusi kuukautta. Lääkärisi päättää hoidon keston.

Jatka lääkkeen ottamista niin pitkään kuin lääkärisi sitä suosittelee.

Varsinainen sairaus voi kestää pitkään. Jos keskeytät hoidon liian pian, oireesi voivat palata.

Neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn esto ja migreenin ennaltaehkäisy
Voi viedä joitakin viikkoja ennen kuin kivussasi ilmenee parantumista.

Keskustele hoitosi kestosta lääkärisi kanssa ja jatka lääkkeen ottamista niin pitkään kuin lääkärisi suosittelee.

Yökastelu
Lääkärisi arvioi tuleeko hoitoa jatkaa kolmen kuukauden jälkeen.

Jos otat enemmän X:ää kuin sinun pitäisi
Ota yhteyttä lääkäriisi tai lähimpään sairaalaan välittömästi. Tee näin, vaikka et huomaisikaan mitään huonon olon tai myrkytyksen merkkejä. Ota lääkepakkaus mukaasi lähtiessäsi lääkärin vastaanotolle tai sairaalaan.

Yliannostuksen oireita ovat:
- laajentuneet pupillit
- nopea tai epätasainen syke
- virtsaamisvaikeudet
- kuiva suu ja kieli
- suolen tukkeutuminen
- kohtaukset
- kuume
- ärtyneisyys
- sekavuus
- hallusinaatiot
- hallitsemattomat liikkeet
- matala verenpaine, heikko syke, kalpeus
- hengitysvaikeudet
- ihon sinertävä väri
- hidas syke
- uneliaisuus
- tajunnan menetys
- kooma

- erilaiset sydänoireet kuten sydänkatkos, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki, metabolinen asidoosi, hypokalemia.

Jos unohdat ottaa X:ää
Ota seuraava annos tavalliseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat X:n käytön
Lääkärisi päättää milloin ja miten hoitosi lopetetaan epämukavien oireiden välttämiseksi, joita voi esiintyä, jos lääkkeen käyttö lopetetaan äkkiä (esim. päänsärky, huono olo, uneliaisuus ja ärtymys).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat mitään seuraavista oireista, mene lääkäriin välittömästi:

- näön ajoittaista hämärtymistä, värejä näkökentässä ja silmäkipu.
  Sinun tulee teettää silmätutkimus välittömästi ennen kuin hoitoa tällä lääkkeellä voidaan jatkaa. Tämä voi olla akuutin glaukooman merkki. Hyvin harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

  sydänongelma, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi (joka näkyy EKG-tutkimuksessa)
  Yleinen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä.

- Paha ummetus, vatsan turvotus, kuume ja oksentelu.
  Nämä oireet voivat johtua siitä, että osa suolesta on lamaantunut. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- Ihon ja silmänvalkuaisten keltainen väri (keltatauti).
  Lääke on voinut vaikuttaa maksaasi. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 1 000:sta.

- Mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta tai pitkäkestoinen kurkkukipu ja kuume.
  Nämä voivat olla ensioireita siitä, että lääke on vaikuttanut vereesi.
  Vereen kohdistuvat vaikutukset voivat vähentää punasolujen (jotka kuljettavat happea kehossa), valkosolujen (jotka auttavat estämään tulehduksia) ja verihiutaleiden (jotka auttavat hyytymisessä) määrää. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 1 000:sta.

- Itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

Alla annetut haittavaikutukset on raportoitu seuraavilla esiintymistiheyksillä:

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä
- unisuus/uneliaisuus
- käsien tai muiden kehon osien vapina
- pyörrytys
- päänsärky
- epätasainen, voimakas tai nopea sydämen syke
- pyörrytystä seisomaan noustaessa alhaisen verenpaineen (ortostaattinen alhainen verenpaine) takia
- suun kuivuminen

- ummetus
- pahoinvointi
- liiallinen hikoilu
- painonnousu
- epäselvä tai hidas puhe
- aggressio
- nenän tukkoisuus.

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä
- sekavuus
- seksuaaliset muutokset (alentunut seksuaalivietti, ongelmia erektion saamisessa)
- huomiokyvyn häiriöt
- muutokset makuaistissa
- käsien tai jalkojen tunnottomuus tai kihelmöinti
- häiriöt koordinaatiossa
- laajentuneet pupillit
- sydänkatkos
- väsymys
- veren natriumtasojen lasku
- agitaatio
- virtsaamishäiriöt
- janon tunne.

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta
- kiihtymys, ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet, painajaisunet
- kouristukset
- tinnitus (korvien soiminen)
- verenpaineen kohoaminen
- ripuli, oksentelu
- ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen ja kielen turpoaminen
- virtsaamisvaikeudet
- rintamaidon tuoton lisääntyminen tai maidonvuoto ilman imetystä
- kasvanut silmänpaine
- kollapsitilat
- sydämen vajaatoiminnan paheneminen
- maksan toiminnan heikkeneminen (esim. kolestaattinen maksasairaus).

Harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta
- vähentynyt ruokahalu
- hourailu (varsinkin iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot (erityisesti potilailla, joilla on skitsofrenia)
- epänormaali sydämen rytmi tai syke
- sylkirauhasen turpoaminen
- hiustenlähtö
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle
- rintojen kasvu miehillä
- kuume
- painon lasku
- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa

Hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta
- sydänlihassairaus
- sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve olla jatkuvasti liikkeessä
- ääreishermojen häiriö
- akuutti silmänpaineen nousu
- erityiset epänormaalin sydämen rytmin muodot (niin kutsuttu kääntyvien kärkien takykardia)
- keuhkorakkuloiden ja keuhkokudoksen allerginen tulehdus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- ruokahalun tunne puuttuu
- verensokeritasojen nousu tai lasku
- vainoharhaisuus
- liikehäiriöt (tahattomat liikkeet tai vähentyneet liikkeet)
- yliherkkyydestä johtuva sydänlihaksen tulehdus
- maksatulehdus
- kuuma aalto

Tämän tyyppisiä lääkkeitä käyttävillä potilailla on havaittu kasvanut luunmurtumien riski.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. X:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[Täytetään kansallisesti]

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä X sisältää
Vaikuttava aine on amitriptyliini.
[Täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{**KK/VVVV**}> <**{kuukausi VVVV}**>.
[Täytetään kansallisesti]

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Saroten ja muut kauppanimet 2 ml, 50 mg injektioneste, liuos
amitriptyliinihydrokloridi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.
- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan X-injektionestettä
3. Miten X:ää annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. X:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä X on ja mihin sitä käytetään

X kuuluu trisyklisiksi masennuslääkkeiksi kutsuttujen lääkkeiden ryhmään.
X:ää käytetään aikuisten masennuksen hoitoon sairaalassa (vaikeat masennusjaksot).

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan X-injektionestettä

Sinulle ei anneta X:ää:
- jos olet allerginen amitriptyliinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on hiljattain ollut sydänkohtaus (sydäninfarkti)
- jos sinulla on sydänvaivoja, kuten sydämen rytmihäiriöitä, jotka näkyvät EKG:ssä, sydänkatkos tai sepelvaltimotauti
- jos otat lääkkeitä, joita kutsutaan nimellä MAOI (monoamiinioksidaasin estäjät).
- jos olet ottanut MAOI-lääkkeitä viimeisten 14 päivän aikana
- jos olet ottanut edellisen päivänä moklobemidiä
- jos sinulla on vaikea maksasairaus.

Jos sinua hoidetaan X:llä, sinun täytyy lopettaa lääkkeen ottaminen ja odottaa 14 päivää ennen kuin aloitat MAOI-hoidon.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan X:ää.

Kun saat suuren annoksen amitriptyliinia, sinulla voi olla sydämen rytmihäiriöitä tai matalaa verenpainetta (hypotensio). Oireita voi esiintyä myös tavallisilla annoksilla, jos sinulla on sydänsairaus.

<u>Pidentynyt QT-aika</u>

Sydänongelmaa, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi (joka näkyy sydänkäyrässä, EKG), ja sydämen rytmihäiriöitä (nopea tai epätasainen syke) on raportoitu X:ää käytettäessä. Kerro lääkärillesi, jos:
- sinulla on hidas syke,
- sinulla on ongelma, jossa sydämesi ei pysty pumppaamaan verta kehossasi niin tehokkaasti kuin sen pitäisi (sydämen vajaatoiminta),
- käytät mitään muita lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa sydänvaivoja, tai
- sinulla on ongelma, jonka takia veressäsi on vähän kaliumia tai magnesiumia tai kaliumin taso on korkea
- sinulle suunnitellaan leikkausta, sillä amitriptyliinihoito voidaan joutua keskeyttämään ennen kuin sinulle voidaan antaa anestesiaa. Akuutin leikkauksen yhteydessä anestesiologille pitää kertoa amitriptyliinihoidosta.
- sinulla on yliaktiivinen kilpirauhanen tai saat kilpirauhaslääkitystä.

Itsemurha-ajatukset ja masennuksesi pahentuminen
Jos olet masentunut, voit joskus ajatella itsesi vahingoittamista tai tappamista. Nämä ajatukset voivat yleistyä masennuslääkkeiden ottamisen alkuvaiheessa, sillä näiden lääkkeiden vaikutuksen alkaminen vie aikaa, yleensä noin kaksi viikkoa, mutta joskus pidempään.
Saatat ajatella todennäköisemmin näin:
- Jos olet aikaisemmin ajatellut itsesi vahingoittamista tai tappamista.
- Jos olet nuori aikuinen. Kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet suuremman itsemurhakäyttäytymisen riskin nuorilla aikuisilla (alle 25-vuotiailla), joilla on mielenhäiriö ja joita hoidetaan masennuslääkkeillä.

Jos ajattelet milloinkaan itsesi vahingoittamista tai tappamista, ota yhteys lääkäriisi tai mene välittömästi sairaalaan.

Sinulle voi olla avuksi kertoa sukulaiselle tai läheiselle ystävälle, että olet masentunut, ja pyytää heitä lukemaan tämä esite. Voit pyytää heitä kertomaan sinulle, jos masennuksesi tai ahdistuneisuutesi on heidän mielestään pahentunut tai jos he ovat huolissaan muutoksista käytöksessäsi.

Mania
Jotkut potilaat, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö, voivat siirtyä maaniseen vaiheeseen. Tätä luonnehtii suuri määrä nopeasti muuttuvia ideoita, ylenpalttinen iloisuus ja ylenmääräinen fyysinen aktiivisuus. Tällöin on tärkeää ottaa yhteys lääkäriisi, joka luultavasti muuttaa lääkitystäsi.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on tai sinulla on ollut mitään lääketieteellisiä ongelmia, erityisesti, jos sinulla on
- ahdaskulmaglaukooma (näön menetys epänormaalisti korkean silmänpaineen takia)
- epilepsia tai kohtausten tai kouristuskohtausten historia
- virtsaamisvaikeuksia
- laajentunut eturauhanen
- kilpirauhastauti
- kaksisuuntainen mielialahäiriö
- skitsofrenia
- vaikea maksasairaus
- vaikea sydänsairaus
- mahaportin ahtauma tai suolen lamaantuminen
- diabetes (sokeritauti), sillä diabeteslääkitystäsi voidaan joutua tarkistamaan

Jos käytät masennuslääkkeitä, kuten selektiivisiä serotoniinin takaisinoton estäjiä (SSRI-lääkkeitä), lääkärisi saattaa harkita annoksesi muuttamista (katso myös kohta 2 Muut lääkevalmisteet ja X-injektioneste sekä kohta 3).

Jotkin haittavaikutukset, kuten pyörrytys seisomaan noustessa alhaisen verenpaineen takia, ovat yleisempiä iäkkäillä potilailla (katso myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille näiden vaivojen hoitamiseen, koska pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja X-injektioneste
Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa toisten lääkkeiden vaikutukseen, mikä voi joskus aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat tai olet hiljattain ottanut mitään muita lääkkeitä, kuten:
- monoamiinioksidaasin estäjät (MAOI), esim. feneltsiini, iproniatsidi, isokarboksatsidi, nialamidi tai tranyylisypromiini (käytetään masennuksen hoidossa) tai selegiliini (käytetään Parkinsonin taudin hoidossa). Näitä ei tule käyttää samanaikaisesti X:n kanssa (katso kohta 2 Sinulle ei anneta X:ää).
- adrenaliini, efedriini, isoprenaliini, noradrenaliini, fenyyliefriini ja fenyylipropanoliamiini (näitä voi olla yskän- tai vilustumislääkkeissä ja joissakin anestesialääkkeissä)
- korkean verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili), guanetidiini, betanidiini, klonidiinireserpiini ja metyylidopa
- antikolinergiset lääkkeet, kuten jotkin Parkinsonin taudin ja ruoansulatuskanavan häiriöiden hoitoon käytettävät lääkkeet (esim. atropiini, hyoskyamiini)
- tioridatsiini (käytetään skitsofrenian hoidossa)
- tramadoli (kipulääke)
- sieni-infektion hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. flukonatsoli, terbinafiini, ketokonatsoli, ja itrakonatsoli)
- rauhoittavat lääkkeet (esim. barbituraatit)
- masennuslääkkeet, (esim. SSRI:t fluoksetiini, paroksetiini, fluvoksamiini ja bupropioni)
- tiettyjen sydänvaivojen hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. betasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet)
- simetidiini (käytetään vatsahaavojen hoidossa)
- metyylifenidaatti (käytetään ADHD:n hoidossa).
- ritonaviiri (käytetään HIV:n hoidossa)
- suun kautta otettavat ehkäisylääkkeet
- rifampisiini (tartuntojen hoitoon)
- fenytoiini ja karbamatsepiini (epilepsian hoitoon)
- mäkikuisma (Hypericum perforatum) - masennuksen hoidossa käytetty rohdosvalmiste
- kilpirauhaslääkkeet.

Kerro myös lääkärillesi, jos käytät tai olet hiljattain ottanut lääkettä, joka saattaa vaikuttaa sydämen rytmiin, esim.:
- lääkkeet, joilla hoidetaan epätasaista rytmiä (esim. kinidiini ja sotaloli)
- astemitsoli ja terfenadiini (käytetään allergioiden ja heinänuhan hoidossa)
- tiettyjen mielenhäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet (esim. pimotsidi ja sertindoli)
- sisapridi (käytetään tiettyjen ruuansulatushäiriöiden hoidossa)
- halofantriini (käytetään malarian hoidossa)
- metadoni (käytetään kivun hoidossa ja vieroituksessa)
- diureetit (esim. furosemidi)

Jos sinulle tehdään leikkaus ja saat yleis- tai paikallispuudutuksen, sinun pitää kertoa lääkärillesi, että otat tätä lääkettä.

Sinun tulee myös kertoa hammaslääkärillesi, että käytät tätä lääkettä, jos sinulle annetaan paikallispuudutetta.

X alkoholin kanssa
Alkoholin juomista ei suositella X-hoidon aikana, sillä se saattaa lisätä lääkkeen rauhoittavia vaikutuksia.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys
Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Amitriptyliiniä ei suositella raskauden aikana käytettäväksi, ellei se ole lääkärin mielestä selkeästi tarpeen, ja vasta riski/hyötysuhteen tarkan arvioinnin jälkeen. Jos olet ottanut tätä lääkettä raskauden viimeisen vaiheen aikana, vastasyntyneellä saattaa olla vieroitusoireita, kuten ärtyisyyttä, hypertoniaa, vapinaa, hengityksen epäsäännöllisyyttä, huonoa juomista ja äänekästä itkua, virtsaumpi ja ummetus.

Lääkärisi neuvoo sinua imettämisen aloittamisesta/jatkamisesta/lopettamisesta tai tämän lääkkeen käytön lopettamisesta huomioiden imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyn sinulle.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Tämä lääke voi aiheuttaa uneliaisuutta ja pyörrytystä varsinkin hoidon alkuvaiheessa. Älä aja tai käytä työkaluja tai koneita, jos sinulla on tällaisia oireita.

X sisältää natriumia
Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) yhtä annosta kohti, eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten X:ää annetaan

Lääkäri antaa sinulle X-injektionesteen.

X voidaan lisätä infuusionesteeseen tai antaa pistoksena suureen lihakseen. Infuusioneste, jonka valmistuksessa on käytetty 0,9 % natriumkloridiliuosta, on käytettävä heti.
Injektion virheellistä antamista (ihon alle, laskimon viereen tai valtimoon) tulee välttää, sillä se voi aiheuttaa huomattavan kudosvaurion.
Lääkäri päättää annostuksen ja hoidon keston sairauden vaikeusasteen ja hoitovasteen perusteella. Injektionestettä käytetään pääasiassa akuuttihoitoon. Noin 1–2 viikon kuluttua hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla valmisteilla. Hoitava lääkäri päättää yksilöllisesti, miten kauan hoitoa jatketaan. Kun masennusoireet ovat lievittyneet, amitriptyliinihoitoa tulisi jatkaa enintään 6 kuukauden ajan.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinusta tuntuu, että X:n vaikutus on liian voimakas tai liian heikko.

Hoidossa tulee käyttää pienintä riittävän tehokasta annosta. Annosta voidaan muuttaa sallitulla annosalueella tarvittaessa.
Hoidon alussa annosta suurennetaan vähitellen, ja kun hoito lopetetaan, annosta on pienennettävä vähitellen.

Suositeltu annos:
X-injektionestettä käytetään sairaalahoidossa oleville potilaille etenkin masennuksen hoidon aloitusvaiheessa. X lisätään yleensä infuusionesteeseen. Vuorokausiannos on yleensä yhdestä kolmeen 2 ml:n ampullia (vastaa 50–150 mg:aa amitriptyliinihydrokloridia vuorokaudessa). Jos annosta on tarpeen suurentaa, se tulee tehdä vähitellen 3–7 päivän kuluessa. Noin 1–2 viikon kuluttua annosta ryhdytään vähitellen pienentämään ja hoitoa jatketaan suun kautta otettavilla valmisteilla.
Ellei lääkäri toisin määrää, aikuisille annetaan yksi 2 ml:n X-ampulli (50 mg amitriptyliinihydrokloridia) 250–500 ml:ssa 0,9 % natriumkloridiliuosta 2–3 tuntia kestävänä tiputuksena verenpaine- ja EKG-seurannassa.

X voidaan antaa myös pistoksena suureen lihakseen (IM-injektio). Ellei lääkäri toisin määrää, aikuisille annetaan 0,5–2 ampullia (1–4 ml injektionestettä, mikä vastaa 25–100 mg:aa amitriptyliinihydrokloridia vuorokaudessa) useina kertainjektioina, jotka sisältävät enintään 25 mg amitriptyliinihydrokloridia.

Iäkkäät (yli 65-vuotiaat) potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus
Iäkkäille potilaille riittää usein huomattavasti pienempi annos, ja tyydyttävä hoitotulos saavutetaan usein jo puolikkaalla vuorokausiannoksella. Yli 100 mg:n annoksia tulee käyttää varoen, ja lääkärisi saattaa haluta seurata tilaasi tarkemmin.

Potilaat, joilla on erityisriski
Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilas on heikkokuntoinen tai hänellä on aivojen tai sydämen vajaatoiminta, huono verenkierto, hengitysvaikeuksia, maksan vajaatoiminta tai pitkälle edennyt munuaisten vajaatoiminta.
Potilaat, jotka tiedetään "hitaiksi metaboloijiksi" saavat yleensä pienemmän annoksen.
Lääkäri voi ottaa verinäytteitä selvittääkseen tämän lääkkeen määrän veressä (katso myös kohta 2).

Käyttö lapsille ja nuorille
X:ää ei pidä antaa lapsille ja nuorille.

Jos olet saanut enemmän X:ää kuin sinun pitäisi
Ota yhteyttä lääkäriisi välittömästi. Tee näin, vaikka et huomaisikaan mitään huonon olon tai myrkytyksen merkkejä.

Yliannostuksen oireita ovat:
- laajentuneet pupillit
- nopea tai epätasainen syke
- virtsaamisvaikeudet
- kuiva suu ja kieli
- suolen tukkeutuminen
- kohtaukset
- kuume
- ärtyneisyys
- sekavuus
- hallusinaatiot
- hallitsemattomat liikkeet
- matala verenpaine, heikko syke, kalpeus
- hengitysvaikeudet
- ihon sinertävä väri
- hidas syke
- uneliaisuus
- tajunnan menetys
- kooma
- erilaiset sydänoireet kuten sydänkatkos, sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen shokki, metabolinen asidoosi, hypokalemia.

Jos X-annos unohtuu
Varaa lääkäriltä uusi aika injektion antamista varten.

X-injektionesteen käytön lopettaminen
Lääkärisi päättää milloin ja miten hoitosi lopetetaan epämukavien oireiden välttämiseksi, joita voi esiintyä, jos lääkkeen käyttö lopetetaan äkkiä (esim. päänsärky, huono olo, uneliaisuus ja ärtymys).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jos saat mitään seuraavista oireista, mene lääkäriin välittömästi:

- näön ajoittaista hämärtymistä, värejä näkökentässä ja silmäkipu.
  Sinun tulee teettää silmätutkimus välittömästi ennen kuin hoitoa tällä lääkkeellä voidaan jatkaa. Tämä voi olla akuutin glaukooman merkki. Hyvin harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- sydänongelma, jota kutsutaan pidentyneeksi QT-ajaksi (joka näkyy EKG-tutkimuksessa)
  Yleinen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä.

- Paha ummetus, vatsan turvotus, kuume ja oksentelu:
  Nämä oireet voivat johtua siitä, että osa suolesta on lamaantunut. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- Ihon ja silmänvalkuaisten keltainen väri (keltatauti).
  Lääke on voinut vaikuttaa maksaasi. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

- Mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta tai pitkäkestoinen kurkkukipu ja kuume;
  Nämä voivat olla ensioireita siitä, että lääke on vaikuttanut vereesi tai luuytimeesi.
  Vereen kohdistuvat vaikutukset voivat vähentää punasolujen (jotka kuljettavat happea kehossa), valkosolujen (jotka auttavat estämään tulehduksia) ja verihiutaleiden (jotka auttavat hyytymisessä) määrää. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.
- Itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä. Harvinainen haittavaikutus, voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta.

Alla annetut haittavaikutukset on raportoitu seuraavilla esiintymistiheyksillä:

Hyvin yleinen: voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä
- unisuus/uneliaisuus
- käsien tai muiden kehon osien vapina
- pyörrytys
- päänsärky
- epätasainen, voimakas tai nopea sydämen syke
- pyörrytystä seisomaan noustaessa alhaisen verenpaineen (pystyasentoon liittyvä alhainen verenpaine) takia
- kuiva suu
- ummetus
- pahoinvointi
- liiallinen hikoilu
- painonnousu
- epäselvä tai hidas puhe
- aggressio
- nenän tukkoisuus

Yleinen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä
- sekavuus
- seksuaaliset muutokset (alentunut seksuaalivietti, ongelmia erektion saamisessa)
- huomiokyvyn häiriöt
- muutokset makuaistissa
- käsien tai jalkojen tunnottomuus tai kihelmöinti
- häiriöt koordinaatiossa
- laajentuneet pupillit
- sydänkatkos
- väsymys
- veren natriumtasojen lasku

- agitaatio
- virtsaamishäiriöt
- janon tunne.

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta
- kiihtymys, ahdistuneisuus, nukkumisvaikeudet, painajaisunet
- kouristukset
- tinnitus (korvien soiminen)
- verenpaineen kohoaminen
- ripuli, oksentelu
- ihottuma, nokkosihottuma (urtikaria), kasvojen ja kielen turpoaminen
- virtsaamisvaikeudet
- rintamaidon tuoton lisääntyminen tai maidonvuoto ilman imetystä
- kasvanut silmänpaine
- sydämen vajaatoiminnan paheneminen
- maksan toiminnan heikkeneminen (esim. kolestaattinen maksasairaus)

Harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta
- vähentynyt ruokahalu
- hourailu (varsinkin iäkkäillä potilailla), hallusinaatiot (erityisesti potilailla, joilla on skitsofrenia)
- epänormaali sydämen rytmi tai syke
- sylkirauhasten turpoaminen
- hiusten lähtö
- lisääntynyt herkkyys auringonvalolle
- rintojen kasvu miehillä
- kuume
- painon lasku
- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa

Hyvin harvinainen: voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10 000:sta
- sydänlihassairaus
- sisäisen levottomuuden tunne ja pakottava tarve olla jatkuvasti liikkeessä
- ääreishermojen häiriö
- akuutti silmänpaineen nousu
- erityiset epänormaalin sydämen rytmin muodot (niin kutsuttu kääntyvien kärkien takykardia)
- keuhkorakkuloiden ja keuhkokudoksen allerginen tulehdus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Ruokahalun tunne puuttuu
- verensokeritasojen nousu tai lasku
- vainoharhaisuus
- liikehäiriöt (tahattomat liikkeet tai vähentyneet liikkeet)
- yliherkkyydestä johtuva sydänlihaksen tulehdus
- maksatulehdus
- kuuma aalto.
- pistoskohdan reaktiot

Tämän tyyppisiä lääkkeitä käyttävillä potilailla on havaittu kasvanut luunmurtumien riski.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen
Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. X:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa ja ampullissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

[Täytetään kansallisesti]

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä X sisältää
Vaikuttava aine on amitriptyliinihydrokloridi.
[Täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
[Täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK/VVVV}> <**{kuukausi VVVV}**>.
[Täytetään kansallisesti]