

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Saroten Retard, 50 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Saroten Retard 50 mg: üks kapsel sisaldab 50 mg amitriptüliini (56,55 mg amitriptüliinvesinikkloriidina).

INN. Amitriptylinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

50 mg kapslid on oranži läbipaistmatu kestaga suurusega 17,7 x 6,4 mm. Kapsli sisuks on kahvatuvalged või kollakad ravimikuulikesed.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

Krooniline valu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Depressioon.

Ravi alustatakse väikeste annustega, mida järk-järgult suurendatakse, pöörates tähelepanu kliinilisele efektiivsusele ja võimalikele talumatuse nähtudele. Üle 150 mg ööpäevaseid annuseid on soovitatav kasutada hospitaliseeritud patsientidel (kuni 225 mg ja mõnikord kuni 300 mg ööpäevas).

Täiskasvanud.

Algannus on 50 mg öhtuti, mida suurendatakse järk-järgult 1-nädalaste intervallidega (vajadusel 50 mg kaupa) kuni 100...150 mg-ni, mis manustatakse öhtul. Säilitusannusena kasutatakse optimaalset terapeutilist annust.

Eakad patsiendid (üle 65 eluaasta).

Ravi alustatakse amitriptüliini tablettidega; algannus on 25 mg öhtuti, mida suurendatakse järk-järgult 1-nädalaste intervallidega (vajadusel 25 mg kaupa) kuni 50...75 mg-ni ööpäevas, mis manustatakse öhtul. Säilitusannusena kasutatakse optimaalset terapeutilist annust.

Lapsed ja noorukid (<18 eluaasta).

Saroten reatard'i ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

Ravi kestus.

Antidepressiivne toime avaldub tavaliselt 2...4 nädala pärast. Depressiooni ravi on sümptomaatiline ja seda tuleb jätkata piisavalt kaua (tavaliselt kuni 6 kuud pärast paranemist), et hoida ära haiguse

taasteke. Korduva (unipolaarse) depressiooniga patsientidel võib säilitusravi olla vajalik mitme aasta vältel, et ära hoida uusi episoodide.

Krooniline valu.

Täiskasvanud.

Ravi alustatakse amitriptüliini tablettidega; algannus on 25 mg, mis manustatakse öhtul. Annust võib järk-järgult suurendada vastavalt ravivastusele kuni maksimaalse annuseni 100 mg öhtul.

Eakatel patsientidel alustada ravi 1/2 annusega (tavaliste tablettidega).

Neerufunktsiooni häired.

Neerupuudulikkuse korral võib amitriptüliini manustada tavalistes annustes.

Maksafunktsiooni häirete korral on soovitatav ettevaatlik annustamine ja võimalusel ravimi plasmakontsentratsiooni määramine.

Manustamisviis.

Saroten Retard kapsleid manustatakse 1 kord päevas öhtuti. Kapslid neelatakse alla koos veega; vajadusel võib kapsli avada ja selle sisu manustada koos külma joogi või näiteks jogurtiga. Kapsli sisu ei tohi katki närida.

Ravi lõpetamine.

Ravi tuleb lõpetada annust järk-järgult paari nädala jooksul vähendades.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Hiljuti põetud müokardiinfarkt. Südame erutusjuhtehäired, rütmihäired ja südame isheemiatõbi. Saroten Retard on vastunäidustatud maaniaga patsientidel.

Vastunäidustatud on samaaegne ravi MAO (monoamiini oksüdaasi) inhibiitoritega (vt lõik 4.5). Amitriptüliini ja MAO inhibiitorite samaaegne manustamine võib põhjustada serotoniinisündroomi (mille sümptomite hulka kuuluvad agiteeritus, segasus, treemor, müokloonus ja hüpertermia).

Nagu ka teisi tritsüklilisi antidepressante, ei tohi amitriptüliini manustada MAO inhibiitoreid saavatele patsientidele. Amitriptüliin-ravi võib alustada 14 päeva pärast mitteselektiivsete MAO inhibiitorite ja vähemalt 1 päev pärast selektiivse MAO inhibiitori moklobemiidi ärajätmist. Ravi MAO inhibiitoritega võib alustada 14 päeva pärast amitriptüliin-ravi lõppu.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amitriptüliini ei tohi kasutada koos MAO inhibiitoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Suurte ravimiannuste kasutamisel võivad tekkida südame rütmihäired ja raske hüpotensioon. Nimetatud kõrvaltoimed võivad tekkida ka olemasoleva südamehaigusega patsientidel, kes võtavad tavalisi annuseid.

Amitriptüliini kasutamisel peab ettevaatlik olema krampbiseisundite, uriinipeetuse, eesnäärme hüpertroofia, hüpertüreoidismi, paranoiasümptomite ja raske maksa- või kardiovaskulaarse haiguse korral.

Väga ettevaatlik peab olema amitriptüliini manustamisel kilpnäärme ületalitlusega patsientidele või patsientidele, kes saavad kilpnäärmeravimeid, kuna võivad tekkida südame rütmihäired.

Eakad patsiendid kalduvad eriti ortostaatilise hüpotensiooni tekkele.

Maniakaal-depressiivse psühhooisiga patsientidel võib toimuda nihe maniakaalse faasi suunas; maania sümptomite tekkimisel tuleb amitriptüliin ära jätta.

Harvaesineva silma madala eeskambri ja kambri kitsa nurga korral võivad pupilli laienemise tõttu avalduda ägeda glaukoomi episoodid.

Anesteetikumide manustamine ravi ajal tri/tetratsükliiliste antidepressantidega võib suurendada südame rütmihäirete ja hüpotensiooni riski. Võimalusel tuleb amitriptüliin mitu päeva enne operatsiooni ära jätta; kui erakorraline operatsioon on vältimatu, tuleb amitriptüliinravist informeerida anestesioloogi.

Nagu on kirjeldatud teiste psühhotroopsete ravimite korral, võib amitriptüliin muuta tundlikkust insuliini ja glükoosi suhtes, mistõttu võib vajalik olla antidiabeetilise ravi korrigeerimine diabeetikutel; ka depressioon ise võib mõjutada patsiendi veresuhkruisaldust.

Tritsükliiliste antidepressantide kasutamisel koos antikoliinergiliste ravimite või neuroleptikumidega on kirjeldatud hüperpüreksiat (eriti kuuma ilmaga).

Ravi järsk katkestamine pärast pikaajalist ravi võib põhjustada ärajäämanähtusid nagu peavalu, halb enesetunne, unetus ja ärrituvus. Need sümptomid ei viita sõltuvusele.

Suitsiid/suitsiidimõtted või kliiniline halvenemine.

Depressioon on seotud suitsiidimõtete, enesevigastamise ja suitsiidi (suitsiidiga seotud juhtumite) suurenenud ohuga, mis püsib kuni remissiooni saabumiseni. Kuna paranemist ei pruugi ilmnedagi esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedagi.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks amitriptüliini kasutatakse. Lisaks võivad need haigused esineda depressiooniga samaaegselt. Seetõttu tuleb muude psüühikahäiretega patsientide ravimisel rakendada samu ettevaatusabinõusid nagu depressiooniga patsientide ravimisel.

Patsientidel, kellel on esinenud suitsiidiga seotud juhte või kellel esinevad suitsiidimõtted enne ravi alustamist, on teadaolevalt suurem risk suitsiidimõteteks või –katseks ning neid tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida. Antidepressante saavate psühhiaatriliste häiretega täiskasvanute hulgas läbiviidud platseebo-kontrollitud kliiniliste uuringute meta-analüüs näitas antidepressante saavate alla 25-aastaste patsientide suitsidaalse käitumise suurenenud riski võrreldes platseeboga.

Ravikuuriga peaks kaasnema patsientide, iseäranis kõrge riskiga patsientide, põhjalik järelvalve, seda eriti ravi alguses ja annuse muutmise järel. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest jälgida tervislikku seisundit iga võimaliku kliinilise halvenemise (kaasa arvatud uute sümptomite teke), suitsiidimõtete/suitsidaalse käitumise ja ebatavaliste muutuste suhtes käitumises ning pöörduda sellistel juhtudel kohe arsti poole.

Kasutamine lastel ja alla 18aastastel noorukitel

Amitriptüliini (nagu teisigi tritsükliilisi antidepressante) ei tohi kasutada depressiooni raviks lastel ja alla 18aastastel noorukitel. Depressiooni uuringud selles vanusegrupis ei ole näidanud tritsükliiliste antidepressantide kasulikkust toimet.

Kliinilistes uuringutes esines antidepressantidega ravitud lastel ja noorukitel platseebogrupiga võrreldes rohkem suitsiidikäitumist (enesetapukatseid ja suitsiidimõtteid) ja vaenulikkust (peamiselt agressiivsust, vastanduvat käitumist ja viha). Riski ei saa välistada amitriptüliini kasutamisel. Lisaks on tritsükliilised antidepressandid seotud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete riskiga kõigis vanusegruppides.

Abiained

Kapslis olevad ravimikuulikesed sisaldavad sahharoosi. Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harva esinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon või sahharoosi-isomaltasi puudulikkus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Koosmanustamine vastunäidustatud.

MAO inhibiitorid (nii mitteselektiivsed kui selektiivsed A (moklobemiid) ja B (selegiliin)) – “serotoniinisündroomi” tekkimise oht (vt lõik 4.3).

Koosmanustamist ei soovitata.

Sümpatomimeetikumid: amitriptüliin võib tugevdada adrenaliini, efedriini, isoprenaliini, noradrenaliini, fenüülefriini ja fenüülpropanolamiini (sisalduvad nt lokaal- ja üldanestetikumides ning ninakinnisusevastastes preparaates) kardiovaskulaarseid toimeid.

α-adrenoblokaatorid. Tritsüklilised antidepressandid võivad mõjutada guanetidiini, betanidiini, reserpiini, klonidiini ja metüüldopa vererõhku langetavat toimet. Ravi ajal tritsükliliste antidepressantidega soovitatakse vajadusel antihüpertensiivse ravi skeemi muuta.

Antikoliinergilised ained. Tritsüklilised antidepressandid võivad tugevdada nende ravimite poolt silmadele, kesknärvisüsteemile, sooletraktile ja kusepõiele avaldatavat toimet; ravimite samaaegsest manustamisest tuleb hoiduda paralüütilise iileuse, hüperpüreeksia jms suurenenud riski tõttu.

QT-intervalli pikendavad ravimid, sh antiarütmikumid (nt kinidiin), antihistamiinikumid astemisool ja terfenadiin, mõned antipsühhootikumid (eriti pimosiid ja sertindool), tsisapriid, halofantriin ja sotalool võivad koos tritsükliliste antidepressantidega manustamisel suurendada ventrikulaarse arütmia tekkevõimalust.

Seentevastased ravimid, sh flukonasool ja terbinafiin, suurendavad tritsükliliste antidepressantide kontsentratsiooni seerumis ning sellega kaasnevat toksilisust. Tekkinud on minestus ja *torsade de pointes*.

Koosmanustamine nõuab ettevaatust.

Kesknärvisüsteemi pärssivad ained. Amitriptüliin potentseerib alkoholi, barbituraatide ja teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainete toimet.

Saroten Retard'i tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes võtavad naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid preparaate, kuna suurenenud võib serotoniinisündroomi tekke oht.

Farmakokineetilised koostoimed.

Teiste ravimite toime tritsükliliste antidepressantide farmakokineetikale.

Tritsüklilised antidepressandid (sh amitriptüliin) metaboliseeruvad maksa tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 poolt. CYP2D6 on polümorfne ja seda võivad inhibeerida mitmesugused psühhotroopsed jt ravimid, nt neuroleptikumid, serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (v.a tsitalopraam, mis on väga nõrk inhibiitor), β-adrenoblokaatorid ja uuemad antiarütmikumid. Nende ravimite toimel võib oluliselt väheneda tritsükliliste antidepressantide metabolism ja märkimisväärselt suurenenud plasmakontsentratsioon.

Teised amitriptüliini metabolismis osalevad isoensüümid on CYP2C19 ja CYP3A.

Barbituraadid ja teised ensüümiindutseerijad (nt rifampitsiin ja karbamasepiin) võivad suurendada tritsükliliste antidepressantide metabolismi ning vähendada seeläbi nende plasmakontsentratsiooni ja antidepressiivset toimet.

Tsimetidiin ja metüülfenidaat ning kaltsiumikanali blokaatorid suurendavad tritsükliliste antidepressantide kontsentratsiooni plasmas ja sellega kaasnevat toksilisust.

Tritsüklilised antidepressandid ja neuroleptikumid inhibeerivad teineteise metabolismi; selle tagajärjeks võib olla krambiläve alanemine ja krampide teke. Vajalik võib olla nende ravimite annuste korrigeerimine.

Seentevastased ravimid nagu flukonasool ja terbinafiin suurendavad amitriptüliini ja nortriptüliini kontsentratsiooni seerumis.

Etanooli juuresolekul suurenes vaba amitriptüliini kontsentratsioon plasmas, samuti nortriptüliini kontsentratsioon.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus.

Amitriptüliini tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab teoreetilise ohu lootele.

Tritsükliliste antidepressantide suurte annuste kasutamine raseduse viimasel trimestril võib viia närvisüsteemi ja käitumishäirete tekkimiseni vastündinul.

Vastündinutel on kirjeldatud ainult letargiat amitriptüliini ja uriinipeetust nortriptüliini (amitriptüliini metaboliit) manustamisel rasedatele kuni sünnituseni.

Imetamine.

Kuna amitriptüliin eritub rinnapiima vähe, ei ole terapeutiliste annuste kasutamisel toime imikule tõenäoline: lapseni jõudev annus moodustab u 2% ema annusest (mg/kg baasil).

Rinnaga toitmist võib amitriptüliin-ravi ajal vajadusel jätkata, kuid imikut tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimese 4 nädala jooksul pärast sündi.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Saroten Retard on sedatiivse toimega ravim.

Patsientidel, kes saavad psühhootroopset ravi, võib tekkida tähelepanu- ja keskendumisvõime vähenemine, mis võib mõjutada nende sõidukijuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Amitriptüliin on põhjustanud sarnaseid kõrvaltoimeid teiste tsükliliste antidepressantidega. Mõned allpool nimetatud kõrvaltoimetest, nt peavalu, treemor, keskendumisraskused, kõhukinnisus ja libiido vähenemine, võivad olla ka depressiooni sümptomiteks ja taanduvad tavaliselt koos depressiivse seisundi paranemisega.

Alljärgnevalt on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi / eelistatud termini järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $<1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $<1/100$), harv ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), väga harv ($\leq 1/10000$), sealhulgas üksikjuhud.

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Eelistatud termin
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Luuüdi depressioon, agranulotsütoos, leukopeenia, eosinofiilia, trombotsütopeenia.
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Söögiisu langus.
Psühhiaatrilised häired	Sage	Segasusseisund, libiido langus.
	Aeg-ajalt	Hüpomaania, maania, ärevus, unetus, hirmuunenäod
	Harv	Deliirium (eakatel patsientidel), hallutsinatsioonid (skisofreeniaga patsientidel).
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Somnolentsus, treemor, peeringlus, peavalu.
	Sage	Tähelepanuhäired, maitsehäired.

		paresteesia, ataksia.
	Aeg-ajalt	Krambid.
Silma kahjustused	Väga sage	Akommodatsioonihäired.
	Sage	Müdüriaas.
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Kohin kõrvus.
Südame häired	Väga sage	Südamepekslemine, tahhükardia
	Sage	Atrioventrikulaarne blokaad, Hisi kimbu blokaad.
	Harv	Südame rütmihäired.
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Ortostaatiline hüpotensioon.
	Aeg-ajalt	Hüpertensioon
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, kõhukinnisus, iiveldus.
	Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, oksendamine, keele turse.
	Harv	Süljenäärmete suurenemine, paralüütiline iileus.
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus.
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Suurenenud higistamine.
	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, näo turse.
	Harv	Alopeetsia, valgustundlikkusreaktsioonid.
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Uriinipeetus.
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Ereksioonihäired
	Harv	Günekomastia.
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus.
	Harv	Palavik.
Uuringud	Väga sage	Kehakaalu suurenemine.
	Sage	Muutused elektrokardiogrammis: QT-intervalli pikenemine, QRS-kompleksi laienemine.
	Aeg-ajalt	Silmasisese rõhu tõus.
	Harv	Kaalulangus. Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides: alkaalse fosfataasi ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Epidemioloogilised uuringud, mis viidi peamiselt läbi patsientide hulgas vanusega 50 aastat ja enam, näitavad suurenenud luumurdude riski patsientidel, kes tarvitavad SSRIsid ja TCAsid. Riski mehhanism on teadmata.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riiklikku teavitamissüsteemi Ravimiameti kodulehe www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid.

Sümptomid võivad tekkida aeglaselt ja hiilivalt või järsku ja ootamatult. Esimeste tundide jooksul esineb unisust või rahutust, agiteeritust ja hallutsinatsioone.

Antikoliinergilised toimed: müdüriaas, tahhükardia, uriinipeetus, limaskestade kuivus, soolemotorika nõrgenemine.

Krambid. Palavik. Järsku tekkiv kesknärvisüsteemi pidurdus. Teadvusehäired kuni koomani.

Hingamisdepressioon.

Kardiaalsed sümptomid: südame rütmihäired (ventrikulaarsed tahhüarütmiaid, *torsade de pointes*, vatsakeste fibrillatsioon). EKG leiule on iseloomulik PR-intervalli pikenemine, QRS-kompleksi laienemine, QT-intervalli pikenemine, T-saki lamenev või inversioon, ST-segmendi depressioon ning erineva raskusega südameblokaad, mis progresseerub südameseiskuseni. Tavaliselt esineb seos QRS-kompleksi laienemise astme ja mürgistuse raskuse vahel pärast ägedat üleannustamist. Südamepuudulikkus, vererõhu langus, kardiogeenne šokk. Metaboolne atsidoos, hüpokaleemia. Teadvuse taastumisel võivad uuesti tekkida segasus, agiteeritus ning hallutsinatsioonid ja ataksia.

Ravi.

Hospitaliseerimine (intensiivravi osakond). Ravi on sümptomaatiline ja toetav. Maoloputust võib teha ka juhul, kui ravimi sissevõtmisest on möödunud palju aega, samuti võib manustada aktiivsütt. Hoolikas jälgimine on vajalik isegi komplitseerumata näivatelt juhtudel. Teadvuse seisundi, pulsisageduse, vererõhu ja hingamissageduse jälgimine. Seerumi elektrolüütide ja veregaaside sagedane kontroll. Vajadusel intubeerimine ja juhitud hingamine. Pidev südametegevuse (EKG) jälgimine on soovitatav 3...5 päeva jooksul. Laia QRS-kompleksi, südamepuudulikkuse ja ventrikulaarsete arütmiate puhul võib aidata vere pH alkaliseerimine (bikarbonaadi manustamine või mõõdukas hüperventilatsioon) ja hüpertoonilise naatriumkloriidilahuse (100...200 mmol Na⁺) kiire infusioon. Kasutada võib tavalisi antiarütmikume, nt ventrikulaarsete arütmiate puhul lidokaiini 50...100 mg (1...1,5 mg/kg) i.v., seejärel 1...3 mg/min veeni-infusiooni teel. Vajadusel kardioversioon, defibrillatsioon. Vereringe puudulikkuse korral manustada plasmaasendajaid ja rasketel juhtudel dobutamiini – infusiooni kiirus alguses 2...3 µg/kg/min, annuse suurendamine sõltub ravivastusest. Rahutuse ja krampide raviks võib kasutada diasepaami.

Reaktsioon üleannustamisele on individuaalselt erinev. Lastel tekivad kergemini südamekahjustus ja krambid. Täiskasvanutel on üle 500 mg annuste manustamine viinud keskmise raskusega ja raske mürgistuse tekkeni ning alla 1000 mg annuste manustamine lõppenud surmaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Antidepressandid, mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid, amitriptüliin
ATC-kood: N06AA09.

Toimemehhanism.

Amitriptüliin on tritsükliline antidepressant. Amitriptüliin (tertsiaarne amiin) inhibeerib nii serotoniini kui noradrenaliini tagasihaaret presünaptilistes närvilõpmetes. Põhimetaboliidil nortriptüliinil on suhteliselt tugevam noradrenaliini kui serotoniini tagasihaaret inhibeeriv toime. Ravimil on suhteliselt tugev kolino- ja histaminoblokeeriv ning sedatiivne toime. Amitriptüliin potentseerib katehoolamiinide toimet.

Kiirete silmaliigutuste ehk REM-une pärssimist loetakse antidepressiivse toime prognoosijaks. Tritsüklilised antidepressandid, samuti serotoniini tagasihaarde inhibiitorid ja MAO inhibiitorid pärsivad REM-und ning suurendavad sügava aeglase une osakaalu.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus.

Amitriptüliin tõstab patoloogiliselt alanenud meeleolu.

Sedatiivse toime tõttu sobib amitriptüliin eriti depressiooni korral, millega kaasneb ärevus, agiteeritus, rahutus ja unehäired. Ravimi antidepressiivne toime avaldub tavaliselt 2...4 nädalat pärast ravi alustamist, sedatiivne toime väljendub kiiremini.

Amitriptüliini kasutatakse tritsüklilistest antidepressantidest kõige laialdasemalt kroonilise valu raviks. See on eriti näidustatud ka postherpeetilise neuralgia ja talaamilise valu, samuti diabeetilise neuropaatia, peavalu ja vähivalu raviks.

Amitriptüliini valuvastane toime avaldub kiiremini (tavaliselt nädala jooksul) ja sageli palju väiksema annuse kasutamisel kui on vajalik antidepressiivse toime saavutamiseks.

Amitriptüliin on efektiivne ka nükтуuria ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine.

Tabletid.

Tablettide suukaudse manustamise järgselt saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas u 4 tunni pärast ($t_{\max}=3,89\pm1,87$ tundi; vahemik 1,03...7,98 tundi). 50 mg suukaudse manustamise järgselt on keskmine $C_{\max}=30,95\pm9,61$ ng/ml; vahemik 10,85...45,70 ng/ml ($111,57\pm34,64$ nmol/l; vahemik 39,06...164,52 nmol/l). Keskmine absoluutne biosaadavus on 53% ($F_{\text{abs}}=0,527\pm0,123$; vahemik 0,219...0,756).

Toimeainet prolongeeritult vabastavad kapslid.

Erinevalt tablettidest, mille puhul saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas kiiresti, on kapslite puhul plasmakontsentratsiooni suurenemine aeglane ja maksimaalne saavutatav kontsentratsioon madalam ($t_{\max}=7,1\pm1,9$ tundi; vahemik 2,0...10,0 tundi). 50 mg suukaudse manustamise järgselt on keskmine $C_{\max}=21,5\pm9,0$ ng/ml; vahemik 13,2...35,8 ng/ml ($77,5\pm32,4$ nmol/l). Sellega välditakse kõrgeid kontsentratsioone, millega kaasneb kardiaalsete komplikatsioonide suurenenu oht.

Jaotumine.

Preparaadi jaotusruumala (V_d)_β pärast intravenooset manustamist on 1221 ± 280 l; vahemik 769...1702 l (16 ± 3 l/kg).

Seonduvus plasmavalkudega on u 95%.

Amitriptüliin ja põhimetaboliit nortriptüliin läbivad platsentaarbarjääri.

Biotransformatsioon.

Amitriptüliin metaboliseerub peamiselt demetüülimise (CYP2C19, CYP3A) ja hüdroksüülimise (CYP2D6) teel, millele järgneb konjugatsioon glükuroonhappega. Metabolismi iseloomustab geneetiline polümorfism. Aktiivne põhimetaboliit on sekundaarne amiin nortriptüliin. Nortriptüliin omab tugevamat toimet noradrenaliini kui serotoniini tagasihaardele, samal ajal kui amitriptüliin inhibeerib võrdselt nii noradrenaliini kui serotoniini tagasihaaret. Teistel metaboliitidel (cis- ja trans-10-hüdroksüamitriptüliin ning cis- ja trans-10-hüdroksünortriptüliin) on sarnane, kuid oluliselt nõrgem toime kui nortriptüliinil. Demetüülnortriptüliini ja amitriptüliin-N-oksiidi leidub plasmas vaid minimaalsetes kogustes; viimane neist on peaaegu inaktiivne. Kõigil metaboliitidel on nõrgem antikoliinergiline toime kui amitriptüliinil ja nortriptüliinil. Plasmas on ülekaalus 10-hüdroksünortriptüliin; enamik metaboliite konjugeeritakse.

Eritumine.

Amitriptüliini eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pärast suukaudset manustamist on u 25 tundi ($24,65\pm6,31$ tundi; vahemik 16,49...40,36 tundi). Keskmine süsteemne kliirens (Cl_s) on $39,24\pm10,18$ l/h, vahemik 24,53...53,73 l/h.

Amitriptüliin eritub peamiselt uriiniga. Muutumatul kujul leidub amitriptüliini uriinis vähesel määral (keskmiselt 2%).

Amitriptüliin ja nortriptüliin erituvad väikestes kogustes rinnapiima. Kontsentratsioonide suhe rinnapiimas ja plasmas on 1:2. Imikuni jõuab keskmiselt 2% ema annusest (mg/kg baasil).

Amitriptüliini ja nortriptüliini püsiv plasmakontsentratsioon saavutatakse enamikel patsientidel 1 nädala jooksul. Tavaliste tablettide manustamisel 3 korda päevas koosneb püsiv plasmakontsentratsioon ööpäev läbi ligikaudu võrdses osades amitriptüliinist ja nortriptüliinist. Toimeainet prolongeeritult vabastavate kapslite manustamisel öhtuti on amitriptüliini kontsentratsioon suurim hilisõhtul ja see väheneb päeva jooksul, samal ajal kui nortriptüliini kontsentratsioon on muutumatu ööpäev läbi ning seega päeva ajal ülekaalus.

Eakad patsiendid.

Eakatel patsientidel on aeglustunud metabolismi tõttu pikemad poolväärtusajad ja väiksem kliirens.

Maksafunktsiooni häired.

Teatud raskusega maksakahjustus võib vähendada ravimi metabolismi maksas, mille tulemuseks on ravimi kõrgemad kontsentratsioonid plasmas.

Neerufunktsiooni häired.

Neerupuudulikkus ei mõjuta ravimi kineetikat.

Polümorfism.

Metabolismi iseloomustab geneetiline polümorfism (CYP2D6 ja CYP2C19).

Farmakokineetilised / farmakodünaamilised toimed.

Terapeutiline plasmakontsentratsioon depressiooni korral on 100...250 ng/ml (u 370...925 nmol/l) (amitriptüliin+nortriptüliin). Kontsentratsioone üle 300...400 ng/ml seostatakse südame erutusjuhtehäirete – QRS-kompleksi laienemise ja atrioventrikulaarse blokaadi – suurenenud riskiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus.

Tritsüklilistel antidepressantidel (sh amitriptüliinil) on kõrge ägeda mürgistuse potentsiaal.

LD₅₀ oli hiirtel 196±22 mg/kg p.o. ja rottidel 492±38 mg/kg p.o. Ägeda mürgistuse potentsiaal oli oluliselt väiksem amitriptüliini manustamisel toimeainet modifitseeritult vabastava ravimvormina, st LD₅₀ oli >1600 mg/kg.

Suurtes annustes amitriptüliini manustamine prolungeeritud toimeajaga ravimvormina on loomkatsetes (koertel ja kassidel) põhjustanud vähem toksilisi toimeid (elektrokardiograafilisi ja kardiovaskulaarseid) kui tavaliste tablettide kasutamisel.

Amitriptüliini on kliiniliselt kasutatud alates 1961. aastast.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ravimikuulikesed: suhkrusfäärid, steariinhape, šellak (vahatustatud šellak), talk, povidoon. Kapsel 50 mg: želatiin, värvained punane raudoksiid (E 172) ja titaandioksiid (E 171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Kõlblikkusaeg on märgitud ravimi pakendile.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakend iseloomustus ja sisu

50 mg: 100 tk HDPE (suure tihedusega polüetüleen) purgis, millel on lastekindel keeratav polüpropüleenkork.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

H.Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

Saroten Retard 50 mg: 228498

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

24.03.1993/28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2013.