

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AMITRIPTYLINE-GRINDEKS, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid
AMITRIPTYLINE-GRINDEKS, 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 10 mg amitriptüliinvesinikkloriidi (vastab 8,84 mg amitriptüliinile)
või 25 mg amitriptüliinvesinikkloriidi (vastab 22,10 mg amitriptüliinile).

INN. *Amitriptylinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga 10 mg tablett sisaldab 85,5 mg laktoosmonohüdraati ja 0,001 mg värvainet Ponceau 4R Lake (E 124).

Iga 25 mg tablett sisaldab 74,5 mg laktoosmonohüdraati ja 0,0004 mg värvainet Sunset Yellow FCF Lake (E 110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

Amitriptyline-Grindeks ei ole asendatav teiste amitriptüliini sisaldavate ravimitega.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

10 mg õhukese polümeerikattega tablett

Sinine õhukese polümeerikattega ümmargune kaksikkumer tablett. Murdekoht on valge või kollakasvalge.

25 mg õhukese polümeerikattega tablett

Kollane õhukese polümeerikattega ümmargune kaksikkumer tablett. Murdekoht on valge või kollakasvalge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Depressioon.

Krooniline valu.

Enuresis nocturna lastel alates 7. eluaastast.

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 harva kuni 300 mg ööpäevas).

Annus valitakse haiguse sümptomite ja patsiendi vanuse põhjal, suurendades seda järk-järgult kuni ravitoime saavutamiseni.

Ambulatoorse ravi korral on ööpäevane annus harilikult 75 mg, jagatuna mitmeks üksikannuseks (võib võtta ka korraga õhtul). Vajadusel suurendatakse annust kuni maksimaalselt lubatud 150 mg-ni ööpäevas. Suurem osa ööpäevasest annusest soovitatakse manustada õhtuti. Preparaadi sedatiivne toime ilmneb varem kui antidepressiivne toime. Optimaalne terapeutiline toime ilmneb 30 päeva jooksul.

Alternatiivne ravimeetod: preparaadi ühekordne manustamine annuses 50...100 mg enne uinumist. Seda annust võib järk-järgult suurendada 25 mg või 50 mg võrra kuni maksimaalse ööpäevase annuseni (150 mg).

Statsionaarset ravi võib alustada annusega 100 mg ööpäevas, suurendades annust järk-järgult kuni 200 mg-ni. Erandjuhtudel võib osutada vajalikuks annuse suurendamine kuni 300 mg-ni ööpäevas.

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

Säilitusravi

Ööpäevane säilitusannus on 50...100 mg. Üksikutel juhtudel võib see annus olla väiksem – 40 mg. Annus võetakse tavaliselt õhtul enne uinumist. Raviefekti saavutamisel vähendatakse annust järk-järgult minimaalse haiguse sümptomeid vältiva annuseni. Säilitusravi kestab 3 kuud või kauem.

Eakad patsiendid

Eakatele patsientidele määratakse tavaliselt 10 mg 3 korda päevas, mida suurendatakse järk-järgult (vajadusel ülepäeviti) kuni 100...150 mg-ni ööpäevas. Lisaannused manustatakse peamiselt õhtul. Säilitusannusena kasutatakse optimaalset terapeutilist annust.

Lapsed

Amitriptüliini ei soovitata kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel depressiooni ravis seoses ohutuse ja efektiivsusega (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Krooniline valu

Täiskasvanud

Algannus on 25 mg, mis manustatakse õhtul. Annust võib järk-järgult suurendada vastavalt ravivastusele kuni maksimaalse annuseni 100 mg õhtul.

Eakad patsiendid

Alustada ravi ½ annusega.

Enuresis nocturna lastel

7...12-aastastele lastele 25 mg ja üle 12-aastastele lastele 50 mg ½...1 tund enne magamaminekut.

Ravi ei tohi kesta üle 3 kuu.

Neerufunktsiooni häired

Neerupuudulikkuse korral võib amitriptüliini manustada tavalistes annustes.

Maksafunktsiooni häired

Soovitav on ettevaatlik annustamine ja võimalusel ravimi plasmakontsentratsiooni määramine.

Ravi lõpetamine

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

Manustamisviis

Amitriptyline-Grindeks tabletid on suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Hiljuti põetud müokardiinfarkt.

Südame rütmihäired.

Südame isheemiatõbi (eriti südameblokaad) alla 12-aastastel lastel.

Raske maksahaigus.

Ägeda maniakaalse depressiooni luululine faas.

Depressiooni ravi lastel ja alla 18-aastastel noorukitel (vt lõik 4.4).

Samaaegne ravi monoamiin-oksüdaasi (MAO) inhibiitoritega või MAO-inhibiitorite kasutamine viimase 2 nädala jooksul.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Ravi esimeste 2...4 nädala jooksul peab patsiente, eriti suitsiidikalduvustega, tähelepanelikult jälgima. Nõrgestatud organismiga patsientidel võivad ravimi suured annused põhjustada üleannustamisnähte.

Preparaadi atropiinisaaduse toime tõttu tuleb amitriptüliini manustada ettevaatlikult uriinipeetuse ja eesnäärme hüpertroofia korral.

Ettevaatlik tuleb olla kasutamisel krampisündide korral, kuna amitriptüliin langetab krambiläve ja võib nii seisundit süvendada.

Silma eeskambri kinnise nurgaga glaukoomi ning silmasisese rõhu tõusu korral võib preparaat esile kutsuda glaukoomihoo.

Amitriptüliini manustamise ajal tuleb eriti tähelepanelikult jälgida patsiente, kellel esinevad südame-veresoonkonna haigused, kuna suurtes annustes võib preparaat põhjustada siinustahhükardiat, südame rütmi- ja erutusjuhtehäireid. Selle rühma preparaadid võivad esile kutsuda stenokardiahoo või müokardiinfarkti.

Tähelepanelikult tuleb jälgida feokromotsütoomi või hüpertüreoosiga patsiente, samuti neid, kes võtavad kilpnäärmehormoone sisaldavaid preparaate.

Alkoholi sageli tarvitavatel patsientidel võib preparaadi kasutamine põhjustada kalduvust enesetappudeks või preparaadi üleannustamiseks.

Skisofreeniahaigetel võivad amitriptüliini toimele ägeneda psühhoosi sümptomid ja paranoidne sümptomaatika.

Depressiooni korral, eriti kui patsiendi anamneesis esineb maniakaalne depressioon, võib haiguse kulg muutuda mania või hüpomania suunas.

Amitriptüliini kasutamisel koos kolinoblokaatorite või sümpatomimeetiliste ainetega, sealhulgas adrenaliini kombineeritud kasutamisel koos lokaalanesteetikumidega, peab patsient olema arsti kontrolli all, kes valib ettevaatlikult ravimi vajaliku annuse.

Amitriptüliini kasutamisel maksafunktsiooni puudulikkusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Ravimi metaboliseerumine on sel juhul aeglustunud ning võib olla vajalik annuse vähendamine. Soovituslik on jälgida amitriptüliini plasmakontsentratsiooni.

Eakatel patsientidel on suurem oht ortostaatilise hüpotensiooni tekkeks.

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

Enne kirurgilisi operatsioone tuleb võimalusel ravi katkestada.

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 amitriptüliin-ravist informeerida anestezioloogi.

Amitriptüliin võib veresuhkrusisaldust nii tõsta kui langetada.

Nagu on kirjeldatud ka 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 veresuhkrusisaldust.

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. Annust tuleb 2 nädala jooksul järkjärgult vähendada, kuid isegi siis võib esineda mööduvat ärrituvust, hirmuunenägusid ja unehäireid.

Amitriptüliinravi põhjustab hambakaariest. Patsiendid peaksid teavitama sellest oma hambaarsti ja soovitatav on sagedasem hammaste kontroll (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kel on teadaolevalt madala aktiivsusega tsütokroom P 450 isoensüüm CYP2D6 (nn aeglased metaboliseerijad), on suurem oht toksiliste plasmakontsentratsioonide tekkeks ka juba terapeutiliste annuste juures. Sellistel patsientidel tuleks võimalusel jälgida ravimi plasmakontsentratsiooni.

Kasutamine lastel ja alla 18-aastastel noorukitel

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

Puudub ohutusalane teave ravimi kasutamise pikaajalise mõju kohta laste ja noorukite kasvamisele, küpsemisele ja kognitiivsele ning käitumuslikule arengule.

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 ilmnedes esimese paari või enama ravinädala jooksul, tuleb patsiente hoolikalt jälgida kuni paranemise ilmnemiseni. Nagu näitab kliiniline kogemus, võib paranemise algstaadiumides suitsiidioht suurenedas.

Suitsiididega seotud juhtude suurenenud risk võib olla seotud ka muude psüühikahäiretega, mille raviks Amitriptüline-Grindeks'it 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 platseebokontrollitud 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 koheselt arsti poole.

Amitriptyline-Grindeks sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel esineb haruldane pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäired, ei tohi ravimit kasutada.

Amitriptyline-Grindeks tabletid sisaldavad abiaineid, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (10 mg õhukese polümeerikattega tabletid – Ponceau 4R Lake (E 124) ja 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid – Sunset Yellow FCF Lake (E 110)).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

- Samaaegne amitriptüliini ja MAO inhibiitorite kasutamine võib põhjustada raskeid kõrvaltoimeid (hüperpüreetiline kriis, krambid) ja isegi surma (vt lõik 4.3 ja 4.4). Amitriptüliini kasutamisel koos kolinoblokaatorite või neuroleptikumidega on kirjeldatud hüperpüreetia juhte. Tritsüklilised antidepressandid koos kolinoblokaatoritega võivad põhjustada ka paralüütilist iileust.
- Kasutamine koos sümpatomimeetikumidega (nt adrenaliin, efedriin, isoprenaliin, noradrenaliin, fenüülefriin, fenüülpropanolamiin) ja kombineerituna lokaalanesteetikumidega põhjustab südame rütmihäireid ja hüpotensiooni.
- Metüülfenidaat võib pidurdada tritsükliliste antidepressantide metabolismi.
- Amitriptüliini koosmanustamisel amiodarooni ja pimosiidiga suureneb ventrikulaarse arütmia oht (koosmanustamist tuleb vältida).
- Amitriptüliin võib inhibeerida guanetidiini toimet. Amitriptüliin pärsib klonidiini hüpotensiivset toimet, klonidiini ärajätmisel suureneb hüpertensiooni oht.
- Ravim tugevdab alkoholi, barbituraatide ja teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ravimite toimet.
- Kasutamine koos antiepileptiliste ravimitega alandab krambiläve.
- Tramadooli kasutamine koos tritsükliliste antidepressantidega suurendab kesknärvisüsteemi mürgistuse ohtu.
- Amitriptüliini kasutamisel koos disulfiraamiga esineb deliiriumi tekkimise oht.
- Tsimetidiin pidurdab tritsükliliste antidepressantide metabolismi maksas ja võimendab nende kõrvaltoimeid.
- Rifampitsiini kasutamine tõenäoliselt langetab amitriptüliini plasmakontsentratsiooni ja nõrgendab antidepressantide toimet.
- Ritonaviir tõenäoliselt tõstab antidepressantide plasmakontsentratsiooni.
- Amitriptüliini ja etkloorvinooli suurtes annustes koosmanustamine võib tekitada deliiriumi.
- Amitriptüliini kasutamine samaaegselt elekterkrampraviga võib suurendada ravist tingitud riske, mistõttu seda tohib teha ainult hädavajadusel.
- Mõned 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*.
- Amitriptüliini tuleb ettevaatusega kasutada patsientidel, kes võtavad naistepunaürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid preparaate, kuna suurenedes võib serotoniinisündroomi oht.
- Amitriptüliin aeglustab fenütoiini metabolismi ja suureneb oht fenütoiini toksilisuse tekkeks (ataksia, kõõlusperiostaalreflekside elavnemine, nüstagm, treemor).

Teiste ravimite toime tritsükliliste antidepressantide farmakokineetikale

- Tritsüklilised antidepressandid (sh amitriptüliin) metaboliseeruvad maksa tsütokroom P450 isoensüümi CYP2D6 toimel. CYP2D6 on polümorfne ja seda võivad inhibeerida mitmesugused psühhootroopsed jt ravimid, nt neuroleptikumid, serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (v.a tsitalopraam, mis on väga nõrk inhibiitor), beetaadrenoblokaatorid ja uuemad antiarütmikumid. Nende ravimite toimel võib oluliselt väheneda tritsükliliste antidepressantide metabolism ja märkimisväärselt suurenedes plasmakontsentratsioon. Teised amitriptüliini metabolismis osalevad isoensüümid on CYP2C19 ja CYP3A.

- Barbituraadid ja teised ensüümi indutseerijad (nt rifampitsiin ja karbamasepiin) võivad suurendada tritsükliliste antidepressantide metabolismi ning vähendada seeläbi nende plasmakontsentratsiooni ja antidepressiivset toimet.
- Tsimetidiin, metüülfenidaat ja 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 suureneb vaba amitriptüliini kontsentratsioon plasmas, samuti nortriptüliini kontsentratsioon.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Amitriptüliin läbib platsentaarbarjääri. On üksikuid andmeid amitriptüliini kahjuliku toime kohta vastsündinute kesknärvisüsteemile ja limbilisele süsteemile ning teiste arenguhäirete kohta, kui nende emad kasutasid preparaati raseduse ajal. Raseduse ajal võib arst määrata ravimit ainult hädavajadusel. Vältimaks võimalikke ärajätunähte vastsündinul, on soovitatav ravi lõpetada annust järk-järgult vähendades 14 päeva enne oodatavat sünnitust.

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. Võimalikud kõrvaltoimed imikul on südame arütmia, uimasus, isutus.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amitriptüliin võib mõjuda võimele juhtida transpordivahendeid ja käsitseda mehhanisme (nõrgendab tähelepanu, liigutuste koordineerimist ja reaktsioonikiirust).

Ravi ajal tuleb vältida tegevusi, mis on seotud riskiga ja mille jaoks on vajalik täpsus ja kiire reaktsioon.

4.8 Kõrvaltoimed

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 ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

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, mäluhäired.
	Aeg-ajalt	Hüpomania, mania, ärevus, unetus, hirmuunenäod.
	Harv	Delirium (eakatel patsientidel), hallutsinatsioonid (skisofreeniaga patsientidel).
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Somnolentsus, treemor, pearinglus, peavalu.
	Sage	Tähelepanuhäired, maitsehäired, paresteesia, ataksia, kõnehäired.
	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, nahaaluste veresoonte põletik.
Seedetrakti häired	Väga sage	Suukuivus, kõhukinnisus, iiveldus.
	Sage	Igemete pingsus, suuõõne põletik, hambakaaries.
	Aeg-ajalt	Kõhulahtisus, oksendamine, keele turse.
	Harv	Süljenäärmete suurenemine, paralüütiline iileus.
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus, hepatiit.
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	Kehakaalu langus. Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides: alkaalse fosfataasi ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Ravi katkestamisel tekkivad sümptomid

Preparaati pikaajaliselt ja suurtes annustes manustanud patsientidel tuleb vältida ravi äkilist lõpetamist, kuna selle tulemusena võivad tekkida halb enesetunne, peavalu, ebamugavustunne. Preparaadi annust tuleb järk-järgult vähendada 2 nädala jooksul, kuid isegi sellisel juhul võivad tekkida lühiajaline erutus, luupainajad ja unehäired. Harvadel juhtudel võib 2...7 päeva pärast ravi lõppu tekkida mania või hüpomania.

Teised toimed, mille seos preparaadi manustamisega ei ole tõestatud: luupusesarnane sündroom (migreeruv artriit, tuumavastaste antikehade ja reumatoidfaktori olemasolu veres), maksapuudulikkus, ageusia (maitsetundlikkuse kaotus).

Ravimklassi toimed

Epidemioloogilised uuringud, mis on läbiviidud peamiselt 50 aastastel ja vanematel patsientidel, näitavad suurenenud luumurdude tekkimise riski patsientidel, kes saavad selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI) või tritsüklilisi antidepressante. Tekkemehhanism ei ole teada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamishäired tekivad kui ööpäevane annus ulatub 10...20 mg/kg. Annused üle 500 mg päevas on väga toksilised.

Suurtes annustes võib ravim põhjustada lühiajalist segasust, kontsentreerumishäireid või mööduvaid nägemishallutsinatsioone.

Üleannustamise korral esinevad unisus, rahutus, agiteeritus, uriinipeetus, limaskestade kuivus, soolemootorika nõrgenemine, hüpothermia, tahhükardia ja teised südame rütmihäired (ventrikulaarsed tahhüarütmiaid, *torsade de pointes*, vatsakeste fibrillatsioon). EKG leiule on iseloomulik PR-intervalli pikenedamine, QRS-kompleksi laienemine, QT-intervalli pikenedamine, T-saki lamenedamine 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. Veel võivad üleannustamise sümptomiteks olla südamepuudulikkus, kardiogeenne šokk, metaboolne atsidoos, hüpokaleemia, müdriaas, silmamunade liikumishäired, krambid, raske hüpoteensioon, hingamisdepressioon, stuupor, kooma ja polüradikuloneuropaatia. Teised sümptomid on erutus, hüperaktiivsed refleksid, lihasjäikus, oksendamine, hüperpürektsia või muud preparaadi kõrvaltoimetes loetletud sümptomid.

Teadvuse taastumisel võivad uuesti tekkida segasus, agiteeritus ning hallutsinatsioonid ja ataksia.

Kirjeldataud on ohtlike arütmiate tekkimist 56 tundi pärast üleannustamist.

Ravi

Patsient tuleb kohe hospitaliseerida ning alustada sümptomaatilise ja toetava raviga. Tuleb teha maoloputus, esimese 24...48 tunni jooksul pärast mürgistust manustada iga 4...6 tunni tagant 20...30 g aktiivsütt. Hoolikas jälgimine on vajalik isegi komplitseerumata näivatel juhtudel. Vajadusel intubeerimine ja juhitud hingamine. Südametegevuse häirete korral on vajalik pidev südametegevuse jälgimine (EKG). Tuleb tagada küllaldase hapniku olemasolu ruumis, tagada piisav vedelikutase organismis, jälgida kehatemperatuuri.

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.

Tritsükliiliste antidepressantide mürgistusnähtude raviks manustatakse lahusena veeni 1...3 mg füsostigmiinsaltsülaati. Eluohtlike tüsistuste tekkimisel (arütmia, krambid, kooma) manustatakse veelkord füsostigmiini, kuna see laguneb organismis kiiresti. Tuleb arvestada, et füsostigmiin on toksiline.

Tsirkulatoorse šoki ja metaboolse atsidoosi korral tuleb alustada nende seisundite standardse raviga. Südame rütmihäirete raviks kasutada neostigmiini, püridostigmiini või propranolooli. Südamepuudulikkuse tekkimisel võib manustada südameglükosiide. Südametegevust tuleb jälgida vähemalt 5 päeva jooksul pärast üleannustamist. Vajadusel kardioversioon, defibrillatsioon. Vereringe puudulikkuse korral manustada plasma-asendajaid ja rasketel juhtudel dobutamiini – infusiooni kiirus alguses 2...3 mikrogrammi/kg/min, annuse suurendamine sõltub ravivastusest.

Krampide korral manustada krambivastaseid ravimeid. Soovitav on inhaleerida anesteetikume, kasutades selleks diasepaami või paraldehüüdi.

Dialüüs on ebaefektiivne, kuna preparaadi kontsentratsioon vereplasmas on madal.

Kuna ravimi üleannustamine on sageli ettekavandatud, tuleb arvestada sellega, et patsient võib proovida muid enesetapuviise.

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 on lõppenud surmaga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Antidepressandid, mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid.

ATC-kood: N06AA09

Amitriptüliin on tritsükliiliste antidepressantide hulka kuuluv sedatiivse toimega psühhotroopne ravim. Preparaat ei mõjuta monoamiini oksüdaasi (MAO) aktiivsust ega avalda otsest stimuleerivat toimet kesknärvisüsteemile. Inhibeerib noradrenaliini ja serotoniini tagasihaaret kesknärvisüsteemi adrenergilistes ja serotonergilistes sünaptes. Põhimetaboliidil nortriptüliinil on suhteliselt tugevam noradrenaliini kui serotoniini tagasihaaret inhibeeriv toime. Amitriptüliinil on suhteliselt tugev kolino- ja histaminoblokeeriv ning sedatiivne toime.

Amitriptüliin potentseerib katehhoolamiinide toimet.

Amitriptüliini kasutatakse põhiliselt endogeensete depressioonide raviks. Amitriptüliin sobib eriti ärevusega depressiooni korral. See parandab depressiooni all kannatavate patsientide meeleolu ja vähendab rahutust, kõrvaldab teised depressiooni sümptomid, ei suurenda õudusunenägude, hallutsinatsioonide ja teiste psüühilise haiguse sümptomite esinemissagedust, mis on iseloomulikud stimuleeriva toimega antidepressantidele.

See on eriti näidustatud ka postherpeetilise neuralgia ja talaamilise valu, samuti diabeetilise neuropaatia ja vähivalu raviks.

Amitriptüliini valuvastane toime avaldub kiiremini ja sageli palju väiksema annuse kasutamisel kui on vajalik antidepressiivse toime saavutamiseks.

Amitriptüliin on efektiivne ka nüktooria ravis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Amitriptüliin imendub hästi seedetraktist. Pärast suukaudset manustamist saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas ligikaudu 4 tunni pärast. Amitriptüliin vähendab seedetrakti peristaltikat, vähendades seeläbi iseenda imendumist, eriti üleannustamise korral. Keskmise absoluutne biosaadavus on 53%.

Jaotumine

Amitriptüliini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 95%. Amitriptüliini ja nortriptüliini kontsentratsioonid plasmas kõiguvad, korrelatsioon annuse ja ravitoime vahel puudub. 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 võrdsetes osades amitriptüliinist ja nortriptüliinist.

Biotransformatsioon

Amitriptüliinile on iseloomulik presüsteemne metabolism: maksas metaboliseerub see esmaseks aktiivseks metaboliidiks – nortriptüliiniks. Teisteks amitriptüliini biotransformatsiooni teedeks on hüdroksüleerumine ja N-oksüdeerumine. Analoogilised protsessid on iseloomulikud ka nortriptüliinile. Amitriptüliin ja nortriptüliin jaotuvad organismis võrdselt ja seonduvad suures osas plasma- ja koevalkudega.

Eritumine

Amitriptüliin eritub peamiselt uriiniga, ülalnimetatud metaboliitidena kas vaba või konjugeeritud vormina. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 9...25 tundi ja see pikeneb märkimisväärselt üleannustamise korral. Muutumatul kujul leidub amitriptüliini uriinis vähesel määral (keskmiselt 2%).

Eakad patsiendid

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

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

Neerupuudulikkus ei mõjuta ravimi kineetikat.

Polümorfism

Metabolismi iseloomustab geneetiline polümorfism (CYP2D6 ja CYP2C19).

Farmakokineetika / farmakodünaamika suhe

Terapeutiline plasmakontsentratsioon depressiooni korral on 100...250 nanogrammi/ml (ligikaudu 370...925 nanomooli/l) (amitriptüliin+nortriptüliin). Kontsentratsioone üle 300...400 nanogrammi/ml

seostatakse südame erutusjuhtehäirete – QRS-kompleksi laienemise ja atrioventrikulaarse blokaadi – suurenenud riskiga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste katsete käigus kogutud andmed toksilisuse, genotoksilisuse ja võimaliku kartsinogeensuse kohta ning toksilise toime kohta reproduktiivsusele ei näita erilist riski inimesele. Katseloomadel on täheldatud toksilist toimet juhul kui annused ja manustamise kestus ületasid maksimaalsed inimesele lubatud väärtused.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

10 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon
Ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Värvaine Opadry II Blue 85 F 20753, mis sisaldab:
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool 4000
Quinoline Yellow Lake (E 104)
Talk
Indigo Carmine Lake (E 132)
Ponceau 4R Lake (E 124)
Karnaubavaha

25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon
Ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Värvaine - Opadry II Yellow 85 F 22450, mis sisaldab:
Titaandioksiid (E 171)
Makrogool 4000
Quinoline Yellow Lake (E 104)
Talk
Sunset Yellow FCF Lake (E 110)
Indigo Carmine Lake (E 132)
Karnaubavaha

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse ja valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 õhukese polümeerikattega tabletti PVC/Al-fooliumist blistris;

5 blistrit (50 õhukese polümeerikattega tabletti) kartongkarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lāti

Tel.: + 371 67083205

Faks: + 371 67083505

e-mail: grindeks@grindeks.lv

8. MÜÜGILOA NUMBRID

10 mg – 385402

25 mg – 385302

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.06.2002/28.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014