

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amitriptylin Abcur 10 mg filmdrasjerte tabletter
Amitriptylin Abcur 25 mg filmdrasjerte tabletter
Amitriptylin Abcur 50 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder:

Amitriptylinhydroklorid tilsvarende henholdsvis 10 mg, 25 mg eller 50 mg amitriptylin.

Hjelpestoff med kjent effekt: henholdsvis 96 mg, 79 mg eller 158 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

10 mg tabletter: lyserosa, rund, bikonveks filmdrasjert tablett uten merking. Tablettstørrelse 7 x 3,4 mm.

25 mg tabletter: rosa, rund, bikonveks filmdrasjert tablett uten merking. Tablettstørrelse 7 x 3,4 mm.

50 mg tabletter: brunrosa, rund, bikonveks filmdrasjert tablett uten merking. Tablettstørrelse 9 x 4,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Amitriptylin Abcur er indisert for:

- behandling av depressiv lidelse hos voksne
- behandling av nevropatisk smerte hos voksne
- profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine (CTTH) hos voksne
- profylaktisk behandling av migrene hos voksne
- behandling av nattlig enurese hos barn fra 6 år og oppover når organpatologi, inkludert spina bifida og relaterte sykdommer, er blitt utelukket og ingen respons er oppnådd med alle andre ikke-medikamentelle og medikamentelle behandlinger, inkludert antispasmodika og vasopressinrelaterte preparater. Dette legemiddelet skal bare forskrives av helsepersonell med ekspertise i håndtering av vedvarende enurese.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ikke alle doseringsplaner kan oppnås med alle legemiddelformer-/styrker. Den aktuelle formuleringen/styrken bør velges for startdoser og eventuelle påfølgende doseøkninger.

Depresjon

Dosering skal startes på et lavt nivå og økes gradvis. Vær spesielt oppmerksom på den kliniske responsen og eventuelle holdepunkter for intoleranse.

Voksne

Innledningsvis 50 mg om kvelden. Hvis nødvendig kan dosen økes med 25 mg eller 50 mg etter én uke opp til 150 mg daglig.

Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom

Innledningsvis 25 mg daglig.

Den daglige dosen kan økes opptil 100-150 mg fordelt på to doser, avhengig av den enkelte pasientens respons og toleranse.

Daglige doser over 100 mg skal brukes med forsiktighet.

Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

Pediatrisk populasjon

Amitriptylin bør ikke brukes til barn og ungdom <18 år, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighet

Den antidepressive effekten inntreffer vanligvis etter 2–4 uker. Behandling med antidepressiva er symptomatisk og skal derfor fortsette så lenge det anses nødvendig, vanligvis opptil 6 måneder etter bedring for å hindre tilbakefall.

Nevropatisk smerte, profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine og migreneprofylakse hos voksne

Pasientene bør titreres individuelt til dosen som gir tilstrekkelig smertelindring med tolerable bivirkninger. Vanligvis skal den laveste, effektive dosen brukes i kortest mulig tid for å behandle symptomene.

Voksne

Anbefalte doser er 25-75 mg daglig om kvelden. Doser over 100 mg bør brukes med forsiktighet.

Startdosen bør være på 10-25 mg om kvelden. Dosene kan økes med 10-25 mg hver 3.–7.dag, hvis det tolereres.

Den smertelindrende effekten sees vanligvis etter 2–4 ukers behandling.

Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom

Startdosen bør være på 10-25 mg om kvelden.

Doser >75 mg bør brukes med forsiktighet.

Det anbefales generelt å starte behandlingen med en dose i det lavere doseringsintervallet anbefalt for voksne. Dosen kan økes, avhengig av den individuelle pasientens respons og toleranse.

Pediatrisk populasjon

Amitriptylin bør ikke brukes til barn og ungdom yngre enn 18 år, da langtidssikkerhet og -effekt ikke har blitt fastslått (se pkt. 4.4)

Behandlingsvarighet

Nevropatisk smerte

Behandlingen er symptomatisk og bør derfor fortsette så lenge det anses nødvendig. Hos mange pasienter kan behandlingen være nødvendig i flere år. Ny vurdering bør gjøres regelmessig for å bekrefte at fortsatt behandling er egnet for pasienten.

Profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine og migreneprofylakse hos voksne

Behandlingen skal vedvare så lenge det anses nødvendig. En regelmessig revurdering anbefales for å bekrefte at forlenget behandling fortsatt er egnet for pasienten.

Nattlig enurese

Pediatrisk populasjon

De anbefalte dosene for:

- barn fra 6-10 år: 10-20 mg. En egnet legemiddelform bør benyttes for denne aldersgruppen.
- barn fra 11 år og oppover: 25–50 mg daglig.

Dosen bør økes gradvis.

Dosen gis 1–1½ time før sengetid.

EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom.

Behandlingens varighet

Maksimal behandlingstid skal ikke overstige 3 måneder.

Hvis gjentatte kurer med amitriptylin er nødvendig, bør en medisinsk vurdering gjøres hver 3. måned.

Når behandlingen avsluttes, skal amitriptylin nedtrappes gradvis.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dette legemidlet kan gis i vanlige doser til pasienter med nyresvikt.

Nedsatt leverfunksjon

Forsiktighet anbefales ved dosering og bestemmelse av serumnivå hvis mulig.

Cytokrom P450-hemmere av CYP2D6

Avhengig av individuell respons, bør en lavere dose av amitriptylin vurderes dersom en sterk CYP2D6-hemmer (f.eks. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) blir lagt til amitriptylinbehandlingen (se pkt. 4.5).

Kjente langsomme CYP2D6- eller CYP2C19-omsettere

Disse pasientene kan ha høyere plasmakonsentrasjoner av amitriptylin og dets aktive metabolitt, nortriptylin. En reduksjon i den anbefalte startdosen med 50 % bør vurderes.

Administrasjonsmåte

Amitriptylin Abcur er til oral bruk.

Tablettene skal svelges med vann.

Seponering av behandling

Når behandlingen avsluttes, skal legemidlet nedtrappes gradvis over flere uker.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nylig hjerteinfarkt. Alle grader av hjerteblokk eller hjerterytmeforstyrrelser og koronar arterieinsuffisiens.

Samtidig behandling med MAO-hemmere (monoaminoksidasehemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av amitriptylin og MAO-hemmere kan medføre serotonergt syndrom (en kombinasjon av symptomer, kan omfatte agitasjon, forvirring, tremor, myoklonus og hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan startes 14 dager etter seponering av irreversible ikke-selektive MAO-hemmere og minimum én dag etter seponering av den reversible moklobemid. Behandling med MAO-hemmere kan startes 14 dager etter seponering av amitriptylin.

Alvorlig leversykdom.

Hos barn <6 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hjerterytmier og alvorlig hypotensjon vil sannsynligvis oppstå ved høy dose. Dette kan også forekomme hos pasienter med allerede eksisterende hjertesykdom som bruker normal dose.

Forlenget QT-intervall

Tilfeller med forlenget QT-intervall og arytmi er rapportert etter markedsføring. Forsiktighet anbefales hos pasienter med betydelig bradykardi, hos pasienter med ukompensert hjertesvikt eller hos pasienter som samtidig bruker QT-forlengende legemidler. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) er tilstander som er kjent å øke proarytmisk risiko.

Anestesi gitt under tri-/tetrasyklisk antidepressiv behandling kan øke risikoen for arytmier og hypotensjon. Hvis mulig skal dette legemidlet seponeres flere dager før en operasjon. Hvis akutt kirurgi er uunngåelig, bør anestesilegen informeres om at pasienten blir behandlet med dette.

Ekstra forsiktighet er nødvendig hvis amitriptylin administreres til pasienter med hypertyroidisme eller til pasienter som får tyroidhormoner, på grunn av risiko for utvikling av hjerterytmier.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampelidelser, urinretensjon, prostatahypertrofi, hypertyreoidisme, paranoid symptomatologi og avansert lever- eller kardiovaskulær sykdom, pylorusstenose og paralytisk ileus.

Hos pasienter med den sjeldne tilstanden grunt forkammer og trang kammervinkel, kan anfall av akutt glaukom på grunn av utvidelse av pupillen utløses.

Selv mord/selv mordstanker

Depresjon er forbundet med økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden forbedring kanskje ikke oppstår i de første ukene av behandlingen, bør pasienter følges nøye opp inntil bedring. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Det er kjent at pasienter med en tidligere med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, har en større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk. Disse pasientene bør derfor følges nøye under behandlingen. En metaanalyse av placebokontrollerte kliniske studier hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsatferd ved behandling med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter under 25 år.

Behandlingen av pasienter, særlig de med høy risiko, bør ledsages av nøye oppfølging, spesielt tidlig i behandlingen og ved doseendringer. Pasienter (og pasientens omsorgspersoner) bør oppfordres til å være oppmerksomme på klinisk forverring, selvmordsatferd eller -tanker, samt uvanlige endringer i atferd, og til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Hos manisk-depressive kan det oppstå en dreining mot den maniske fasen. Hvis pasienten går inn i en manisk fase, skal amitriptylin seponeres.

Som beskrevet for andre psykofarmaka, kan amitriptylin endre insulin- og glukoserespons, og justering av den antidiabetiske behandlingen hos diabetespasienter kan være nødvendig. I tillegg kan den depressive sykdommen i seg selv påvirke pasientens glukosebalanse.

Hyperpyreksi er rapportert for trisykliske antidepressiva ved administrering sammen med antikolinergika eller med nevroleptika, spesielt i varmt vær.

Etter langtidsadministrering kan brå seponering gi abstinenssymptomer som hodepine, malaise, insomni og irritabilitet.

Amitriptylin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får SSRIer (se pkt. 4.2 og 4.5).

Nattlig enurese

EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom. Amitriptylin som brukes for enurese skal ikke kombineres med et antikolinergt legemiddel. Selvmordstanker og selvmordsatferd kan også utvikles tidlig i behandlingen med antidepressiva for andre lidelser enn depresjon. De samme forholdsreglene som gjelder ved behandling av pasienter med depresjon bør derfor følges ved behandling av pasienter med enurese.

Pediatrisk populasjon

Langtids sikkerhetsdata for barn og ungdom med hensyn til vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Tablettene inneholder laktose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon, bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Muligheten for at amitriptylin påvirker andre legemidler

Kontraindiserte kombinasjoner

MAO-hemmere (ikke-selektive samt selektive A (moklobemid) og B (selegilin)) – risiko for “serotonergt syndrom” (se pkt. 4.3).

Kombinasjoner som ikke anbefales

Sympatomimetika: Amitriptylin kan forsterke de kardiovaskulære effektene av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin og fenylpropanolamin (som f.eks. finnes i lokale og generelle anestetika og neseppray).

Adrenergika: Trisykliske antidepressiva kan motvirke de antihypertensive effektene av sentralt virkende antihypertensiva som guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin og metyldopa. Det anbefales å evaluere all behandling med antihypertensiva under behandling med trisykliske antidepressiva.

Antikolinergika: Trisykliske antidepressiva kan forsterke effektene av disse legemidlene på øye, sentralnervesystemet, tarm og blære. Samtidig bruk bør unngås på grunn av økt risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi, osv.

Legemidler som forlenger QT-intervallet, inkludert antiarytmika som kinidin, antihistaminene astemizol og terfenadin, enkelte antipsykotika (spesielt pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øke risikoen for ventrikulære arytmier hvis de brukes sammen med trisykliske antidepressiva.

Forsiktighet utvises ved samtidig bruk av amitriptylin og metadon på grunn av muligheten for additive effekter på QT-intervallet og økt risiko for alvorlige kardiovaskulære effekter.

Forsiktighet anbefales også ved samtidig administrering av amitriptylin og diuretika som induserer hypokalemi (f.eks. furosemid).

Tioridazin: Samtidig administrering av amitriptylin og tioridazin (CYP2D6-substrat) bør unngås på grunn av hemming av tioridazinmetabolisme og dermed økt risiko for hjerter bivirkninger.

Tramadol: Samtidig bruk av tramadol (et CYP2D6-substrat) og trisykliske antidepressiva (TCA), f.eks. amitriptylin, øker risikoen for anfall og serotonergt syndrom. Dessuten kan denne kombinasjonen hemme metabolismen av tramadol til den aktive metabolitten og dermed øke tramadolkonsentrasjonen og potensielt forårsake opioidtoksisitet.

Soppmidler som flukonazol og terbinafin øker serumkonsentrasjonen av trisykliske antidepressiva og kan medføre økt toksisitet. Synkope og torsades de pointes har forekommet.

Kombinasjoner som krever forholdsregler ved bruk

CNS-depressiva: Amitriptylin kan øke de sedative effektene av alkohol, barbiturater og andre CNS-depressiva.

Muligheten for at andre legemidler påvirker amitriptylin

Trisykliske antidepressiva, inkludert amitriptylin, blir primært metabolisert av de hepatiske cytokrom P450-isozymerne CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i populasjonen. Andre isozymer involvert i metabolismen av amitriptylin er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

CYP2D6-hemmere: CYP2D6-isozymeren kan hemmes av en rekke legemidler, f.eks. nevroleptika, serotoninreopptakshemmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på sterke CYP2D6-hemmere er bupropion, fluoksetin, paroksetin og kinidin. Disse legemidlene kan gi betydelige reduksjoner i TCA-metabolismen og markante økninger i plasmakonsentrasjonen. Vurder å overvåke TCA-plasmanivåene når en TCA skal gis samtidig med et annet legemiddel som er kjent for å være en sterk hemmer av CYP2D6. Dosejustering av amitriptylin kan bli nødvendig (se pkt. 4.2). Forsiktighet anbefales ved samtidig administrering av amitriptylin med duloksetin, en moderat CYP2D6-hemmer.

Andre cytokrom P450-hemmere: Cimetidin, metylfenidat og kalsiumkanalblokkere (f.eks. diltiazem og verapamil) kan øke plasmanivået av trisykliske antidepressiva og medføre toksisitet. Det er sett at antimykotika som flukonazol (CYP2C9-hemmer) og terbinafin (CYP2D6-hemmer) har økt serumnivåene av amitriptylin og nortriptylin.

CYP3A4- og CYP1A2-isozymer metaboliserer amitriptylin i mindre grad. Det er imidlertid vist at fluvoksamin (sterk CYP1A2-hemmer) øker plasmakonsentrasjonen av amitriptylin, og denne kombinasjonen bør unngås. Klinisk relevante interaksjoner kan forventes ved samtidig bruk av amitriptylin og sterke CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itraconazol og ritonavir.

Trisykliske antidepressiva og nevroleptika hemmer hverandres metabolisme. Dette kan føre til en nedsatt krampeterskel og anfall. Dosejustering av disse legemidlene kan være nødvendig.

Cytokrom P450-indusere: Perorale prevensjonsmidler, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin og prikkperikum (*Hypericum perforatum*) kan øke metabolismen av trisykliske antidepressiva og resultere i lavere plasmanivåer av trisykliske antidepressiva og redusert antidepressiv respons.

I nærvær av etanol økte plasmakonsentrasjonen av fritt amitriptylin og konsentrasjonen av nortriptylin.

Natriumvalproat og valpromid kan medføre forhøyet plasmakonsentrasjonen av amitriptylin. Klinisk overvåking er derfor anbefalt.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For amitriptylin er kun begrensede kliniske data tilgjengelig med hensyn til eksponering under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amitriptylin er ikke anbefalt under graviditet med mindre det er strengt nødvendig, og kun etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Ved kronisk bruk og etter administrering i de siste ukene av svangerskapet, kan neonatale abstinenssymptomer forekomme. Dette kan omfatte irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak, kraftig gråting og mulige antikolinerge symptomer (urinretensjon, forstoppelse).

Amming

Amitriptylin og dets metabolitter utskilles i morsmelk (tilsvarende 0,6-1 % av morens dose). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med dette legemidlet skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Amitriptylin reduserer drektighetsfrekvensen hos rotte (se pkt. 5.3). Det er ingen tilgjengelige data på effekter av amitriptylin med hensyn på fertilitet hos mennesker (se pkt. 5.3.)

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amitriptylin er et sedativum.

Pasienter som har fått forskrevet psykotrope legemidler kan forventes å ha en viss nedsettelse i generell oppmerksomhet og konsentrasjon, og bør advares om at de kan ha nedsatt evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan forsterkes ved samtidig inntak av alkohol.

4.8 Bivirkninger

På samme måte som andre trisykliske antidepressiva, kan amitriptylin indusere bivirkninger. Enkelte

av bivirkningene nevnt nedenfor, f.eks. hodepine, tremor, oppmerksomhetsforstyrrelser, forstoppelse og nedsatt libido, kan også være symptomer på depresjon og vil vanligvis avta når depresjonen bedres.

I tabellen under brukes følgende inndeling:

MedDRA organklasser (SOC)/foretrukket betegnelse (PT):

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

MedDRA organklasser	Frekvens	Foretrukket betegnelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Beinmargsdepresjon, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Nedsatt appetitt.
	Ikke kjent	Anoreksi, økt eller redusert blodsukknivå.
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Aggresjon.
	Vanlige	Forvirringstilstand, nedsatt libido, agitasjon.
	Mindre vanlige	Hypomani, mani, angst, insomni, mareritt.
	Sjeldne	Delirium (hos eldre pasienter), hallusinasjoner, selvmordstanker eller -atferd*.
	Ikke kjent	Paranoia.
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Somnolens, tremor, svimmelhet, hodepine, døsighet, taleforstyrrelser (dysartri).
	Vanlige	Oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, parestesi, ataksi.
	Mindre vanlige	Kramper.
	Svært sjeldne	Akatisi, polyneuropati.
	Ikke kjent	Ekstrapyramidale forstyrrelser.
Øyesykdommer	Svært vanlige	Akkomodasjonsforstyrrelser.
	Vanlige	Mydriasis.
	Svært sjeldne	Akutt glaukom.
	Ikke kjent	Tørre øyne
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Tinnitus.
Hjertesykdommer	Svært vanlige	Hjertebank, takykardi
	Vanlige	Atrioventrikulært blokk, grenblokk.
	Mindre vanlige	Kollaptilstander, forverring av hjertesvikt.
	Sjeldne	Arytmi.
	Svært sjeldne	Kardiomyopati, torsades de pointes.
	Ikke kjent	Myokarditt forårsaket av overfølsomhet.
Karsykdommer	Svært vanlige	Ortostatisk hypotensjon.

	Mindre vanlige	Hypertensjon.
	Ikke kjent	Hypertermi.
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Tett nese.
	Svært sjeldne	Allergisk inflammasjon i henholdsvis lungealveolene og i lungevevet (alveolitt, Löfflers syndrom).
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Munntørrhet, forstoppelse, kvalme.
	Mindre vanlige	Diaré, oppkast, tungeødem.
	Sjeldne	Forstørrede spyttkjertler, paralytisk ileus.
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Gulsott.
	Mindre vanlige	Nedsatt leverfunksjon (f.eks. kolestatisk leversykdom).
	Ikke kjent	Hepatitt.
Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Hyperhidrose.
	Mindre vanlige	Utslett, urtikaria, ansiktsødem.
	Sjeldne	Alopesi, fotosensitivitetsreaksjon.
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Vannlatingsforstyrrelser.
	Mindre vanlige	Urinretensjon.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Erekttil dysfunksjon.
	Mindre vanlige	Galaktoré.
	Sjeldne	Gynekomasti.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Fatigue, tørste.
	Sjeldne	Pyreksi.
Undersøkelser	Svært vanlige	Vektøkning.
	Vanlige	Unormalt EKG, EKG med QT-forlengelse, EKG med forlenget QRS-kompleks, hyponatremi.
	Mindre vanlige	Økt intraokulært trykk.
	Sjeldne	Vektreduksjon. Unormale leverfunksjonstester, økt alkalisk fosfatase i blodet, økte transaminaser.

*Kasus rapportert om selvmordstanker eller -atferd under behandling med, eller umiddelbart etter avsluttet behandling med, amitriptylin (se pkt. 4.4).

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter på 50 år og eldre, viser en økt risiko for beinbrudd hos pasienter som får SSRIer og TCAer. Mekanismen som fører til denne risikoen er ukjent.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Antikolinerge symptomer: Mydriasis, takykardi, urinretensjon, tørre slimhinner, nedsatt tarmmotilitet.

Kramper. Feber. Plutselig forekomst av CNS-depresjon. Nedsatt bevissthet som utvikler seg til koma. Respirasjonsdepresjon.

Hjertesymptomer: Arytmier (ventrikkeltakykardiarytmier, torsades de pointes, ventrikkelflimmer). EKG viser karakteristisk forlenget PR-intervall, utvidelse av QRS-kompleks, QT-forlengelse, T-bølgeutflating eller inversjon, ST-segmentdepresjon og varierende grad av hjerteblokk som utvikles til hjertestans. Utvidelse av QRS-komplekset korrelerer vanligvis godt med graden av toksisitet ved akutt overdosering. Hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk. Metabolsk acidose, hypokalemi, hyponatremi. Overvåkning etter markedsføring og litteratur har rapportert om tilfeller av Brugadas syndrom og Brugada EKG-mønstre (BEP) ved amitriptylinoverdose.

Inntak av ≥ 750 mg hos en voksen person kan føre til alvorlig toksisitet. Effektene av overdosering vil forsterkes ved samtidig inntak av alkohol og andre psykotropika. Det er betydelig individuell variasjon med hensyn til respons på overdosering. Overdosering av amitriptylin hos barn kan få alvorlige konsekvenser. Barn er spesielt utsatt for koma, kardiotoksisitet, hypoventilasjon, anfall, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, døsighet, kvalme, oppkast og hyperglykemi.

Under oppvåkning ses muligens forvirring igjen, agitasjon, hallusinasjoner og ataksi.

Behandling

1. Sykehusinnleggelse (intensivavdeling) hvis nødvendig. Behandlingen er symptomatisk og støttende.
2. Vurder og behandle luftveier, pust og sirkulasjon etter behov. Sikre en i.v.-tilgang. Nøye overvåking, selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller.
3. Undersøk kliniske funksjoner. Sjekk urea og elektrolytter – se etter lavt kalium og overvåk urinmengde. Sjekk arterielle blodgasser – se etter acidose. Utfør elektrokardiografi - se etter QRS > 0,16 sekunder.
4. Ikke gi flumazenil for å reversere benzodiazepintoksisitet ved blandet overdosering.
5. Vurder ventrikkelskylling kun hvis dette er innen én time even potensielt dødelig overdosering.
6. Gi 50 g kull hvis innenfor én time av inntaket.
7. Åpne luftveier opprettholdes ved intubasjon, hvis nødvendig. Behandling i respirator anbefales for å forhindre en mulig respirasjonsstans. Kontinuerlig EKG-overvåking av hjertefunksjonen i 3–5 dager. Behandling av det følgende vil bli bestemt i hvert enkelt tilfelle:
 - Brede QRS-intervaller, hjertesvikt og ventrikulære arytmier
 - Sirkulasjonssvikt
 - Hypotensjon
 - Hypertermi
 - Kramper
 - Metabolsk acidose
8. Uro og kramper kan behandles med diazepam.
9. Pasienter som viser tegn på toksisitet bør overvåkes i minst 12 timer.
10. Pasienten bør overvåkes for rabdomyolyse ved bevisstløshet i lengre tid.
11. Siden overdosering er ofte bevisst, kan pasienten forsøke selvmord på annen måte under restitusjonsfasen. Dødsfall etter bevisst eller tilfeldig overdosering har skjedd med denne klassen av legemidler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiver, ikke-selektive monoaminreopptakshemmere, ATC-kode: N06A A09

Virkningsmekanisme

Amitriptylin er et trisyklisk antidepressivum og et smertestillende middel. Det har markante antikolinerge og sedative egenskaper. Det forhindrer reopptak, og dermed inaktivering av noradrenalin og serotonin i nerveendene. Forhindring av reopptak av disse monoamine nevrotransmitterne forsterker deres effekt i hjernen. Dette ser ut til å være forbundet med den antidepressive effekten.

Virkningsmekanismen omfatter også ionekanalblokkerende effekter på natrium-, kalium- og NMDA-kanaler i både sentralnervesystemet og ryggmargen. Effektene av noradrenalin, natrium og NMDA er mekanismer som er kjent for å være involvert ved nevropatisk smerte, profylakse av kronisk spenningshodepine og migreneprofylakse. Den smertereduserende effekten av amitriptylin er ikke knyttet til dets antidepressive egenskaper.

Trisykliske antidepressiva har affinitet overfor muskarin- og histamin H1-reseptorer i varierende grad.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist for behandling av følgende indikasjoner hos voksne:

- Depressiv lidelse
- Nevropatisk smerte
- Profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine
- Migreneprofylakse

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist for behandling av nattlig enurese hos barn i alderen 6 år og oppover (se pkt. 4.1).

De anbefalte dosene er beskrevet i pkt. 4.2. For behandling av depresjon har det vært brukt doser på opptil 200 mg daglig og av og til opptil 300 mg daglig hos alvorlig deprimerte pasienter kun på sykehus.

Den antidepressive og smertestillende effekten inntreffer vanligvis etter 2–4 uker. Den sedative effekten er ikke forsinket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Amitriptylin Abcur 10 mg og 25 mg filmdrasjerte tabletter

Peroral administrering av tabletter resulterer i maksimale serumnivåer etter ca. 4 timer (t_{maks} = $3,89 \pm 1,87$ timer, i området 1,93–7,98 timer). Etter peroral administrering av 50 mg, er gjennomsnittlig C_{maks} = $30,95 \pm 9,61$ ng/ml, i området 10,85–45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/liter, i området 39,06–164,52 nmol/liter). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet ved peroralt bruk er 53 % (F_{abs} = $0,527 \pm 0,123$, i området 0,219–0,756).

Amitriptylin Abcur 50 mg filmdrasjerte tabletter

Etter peroral administrering absorberes amitriptylin langsomt, men fullstendig. Fordi gastrointestinaltraktpassasjen ofte er forsinket, oppnås maksimale plasmakonsentrasjoner etter 1-5 (–8) timer. Systemisk biotilgjengelighet er ca. 50 % av den intravenøse injeksjonen.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d) β beregnet etter intravenøs administrering er 1221 liter $\pm$ 280 liter, i området 769–1702 liter (16 ± 3 liter/kg).

Plasmaproteinbindingsgraden er ca. 95 %.

Amitriptylin og hovedmetabolitten nortriptylin passerer placentabarrieren.

Hos ammende mødre blir amitriptylin og nortriptylin utskilt i små mengder i morsmelken. Forholdet

melkekonsentrasjon/plasmakonsentrasjon hos kvinner er ca. 1:1. Beregnet daglig spedbarnseksponering (amitriptylin + nortriptylin) er i gjennomsnitt 2 % av de tilsvarende maternale vektrelaterede dosene av amitriptylin (i mg/kg) (se pkt. 4.6).

Biotransformasjon

In vitro foregår metabolismen av amitriptylin hovedsakelig via demetylering (CYP2C19, CYP3A4) og hydroksylering (CYP2D6), etterfulgt av konjugering med glukuronsyre. Andre involverte isozymer er CYP1A2 og CYP2C9. Metabolismen er knyttet til genetisk polymorfisme. Den viktigste aktive metabolitten er det sekundære aminet, nortriptylin.

Nortriptylin er en mer potent hemmer av noradrenalinopptak enn av serotoninopptak, mens amitriptylin hemmer opptaket av noradrenalin og serotonin like godt. Andre metabolitter, som cis- og trans-10-hydroksyamitriptylin og cis- og trans-10-hydroksynortriptylin har samme profil som nortriptylin, men er betydelig svakere. Demetylnortriptylin og amitriptylin-N-oksidi finnes kun i plasma i små mengder. Det sistnevnte er nesten inaktivt. Alle metabolittene er mindre antikolinerge enn amitriptylin og nortriptylin. I plasma dominerer mengden av totalt 10-hydroksynortriptylin, men de fleste av metabolittene er konjugerte.

Eliminasjon

Halveringstiden for eliminasjon av ($t_{1/2}$) amitriptylin etter peroral administrering er ca. 25 timer ($24,65 \pm 6,31$ timer, i området 16,49-40,36 timer). Gjennomsnittlig systemisk clearance (Cl_s) er $39,24 \pm 10,18$ liter/time, i området 24,53-53,73 liter/time.

Utskillelsen foregår hovedsakelig via urin. Renal eliminasjon av uendret amitriptylin er ubetydelig (ca. 2 %).

Steady state plasmanivåer av amitriptylin+nortriptylin oppnås innen en uke for de fleste pasienter, og ved steady state består plasmanivået av omtrent like deler av amitriptylin og nortriptylin døgnet rundt etter behandling med konvensjonelle tabletter 3 ganger om dagen.

Eldre pasienter

Lengre halveringstider og reduserte perorale (Cl_o) clearance-verdier på grunn av nedsatt metabolisme er vist hos eldre pasienter.

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt leverfunksjon kan redusere utskillelse via lever, noe som resulterer i økte plasmanivåer. Forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nyresvikt har ingen innvirkning på kinetikken.

Polymorfisme

Metabolismen er knyttet til genetisk polymorfisme (CYP2D6 og CYP2C19) (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakonsentrasjon av amitriptylin og nortriptylin varierer mye mellom personer, og det er ikke fastslått noen direkte korrelasjon med terapeutisk respons.

Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen ved depresjon er ca. 80-200 ng/ml (≈ 280 -700 nmol/liter) (for amitriptylin + nortriptylin). Nivåer over 300-400 ng/ml er forbundet med økt risiko for forstyrrelser i hjertets ledningsevne i form av forlenget QRS-kompleks eller AV-blokk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amitriptylin hemmer ionekanaler som er ansvarlige for hjertets repolarisering (hERG-kanaler), i øvre mikromolarområde for terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Amitriptylin kan derfor øke risikoen for

hjerterytm (se pkt. 4.4).

Det genotoksiske potensialet til amitriptylin er undersøkt i ulike studier *in vitro* og *in vivo*. Disse undersøkelsene avdekket delvis motstridende resultater, spesielt kunne ikke potensialet for å kunne indusere kromosomavvik utelukkes. Langtids karsinogenisitsstudier er ikke utført.

I reproduksjonsstudier ble teratogene effekter ikke sett hos mus, rotte eller kanin, da amitriptylin ble gitt peroralt i doser på 2-40 mg/kg/dag (inntil 13 ganger maksimal anbefalt human amitriptylindose på 150 mg/dag eller 3 mg/kg/dag for en pasient på 50 kg). Litteraturdata antyder imidlertid en risiko for misdannelser og forsinkelser i forbeining hos mus, hamster, rotte og kanin ved 933 ganger maksimal anbefalt dose. Det var en mulig sammenheng med effekt på fertilitet hos rotte, det vil si en lavere drektighetsfrekvens. Årsaken til effekten på fertilitet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Povidon
Magnesiumstearat
Talkum
Polyvinylalkohol
Makrogol
Titandioksid (E 171)
Jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Boks: 3 år

Blisterpakning: 3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Blisterpakning: Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevar blisteret i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med PP-lokk: 20 og 100 tabletter.

PVC/Al-blisterpakning: 20 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Abcur AB
Box 1452
251 14 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 16-11418
25 mg: 16-11419
50 mg: 16-11420

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE9 FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. mai 2017
Siste fornyelse: 22.05.2019

10. OPPDATERINGSDATO

18.03.2022