

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sarotex 10 mg filmdrasjerte tabletter Sarotex 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Sarotex 10 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg amitriptylin (som 11,31 mg amitriptylinhydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 19,4 mg laktosemonohydrat, se pkt. 4.4.

Sarotex 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver tablett inneholder 10 mg amitriptylin (som 28,28 mg amitriptylinhydroklorid).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 23,6 mg laktosemonohydrat, se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Sarotex 10 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, bikonvekse, rødbrune filmdrasjerte tabletter.

Sarotex 25 mg filmdrasjerte tabletter

Runde, bikonvekse, rødbrune filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sarotex 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 organ-patologi, inkludert spina bifida og relaterte sykdommer, er blitt utelukket og ingen respons er oppnådd med alle andre ikke-medikamentelle og medikamentelle behandlinger, inkludert antispasmodikum og vasopressin-relaterte produkter. Dette legemiddelet skal bare foreskrives av helsepersonell med ekspertise i håndtering av vedvarende enurese.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ikke alle doseringsplaner kan oppnås med alle farmasøytiske former/styrker. Den aktuelle formuleringen/styrken bør velges for startdoser og eventuelle økte påfølgende doser.

Depressiv lidelse

Dosering skal startes på et lavt nivå og økes gradvis. Noter nøye den kliniske responsen og eventuelle indikasjoner på intolerabilitet.

Voksne

Innledningsvis 25 mg to ganger daglig (50 mg daglig). Om nødvendig kan dosen økes med 25 mg annenhver dag opptil 150 mg daglig fordelt på to doser.

Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom

Innledningsvis 10 mg – 25 mg daglig

Daglig dose kan økes opp til 100 mg – 150 mg fordelt på to doser, avhengig av den enkelte pasientens respons og tolerabilitet.

Doser over 100 mg skal brukes med forsiktighet. Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

Pediatrisk populasjon

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom yngre enn 18 år, da sikkerhet og -effekt ikke har blitt etablert (se avsnitt 4.4.).

Behandlingsvarighet

Den antidepressive effekten setter vanligvis inn 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. Generelt sett skal den laveste, effektive dosen brukes i kortest mulig tid nødvendig for å behandle symptomene.

Voksne

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

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

Dosen kan tas én gang daglig, eller fordeles på to doser. En enkelt dose på over 75 mg anbefales ikke. Den smertelindrende effekten sees vanligvis etter 2 – 4 ukers behandling.

Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom

Anbefalt startdose er 10 mg - 25 mg om kvelden. Doser over 75 mg skal 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 tolerabilitet.

Pediatrisk populasjon

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom yngre enn 18 år, da sikkerhet og -effekt ikke har blitt etablert (se 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. En regelmessig revurdering anbefales for å bekrefte at forlenget behandling fortsatt er egnet for pasienten.

Profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine og migreneprofylakse hos voksne

Behandlingen skal vedvare så lenge det anses nødvendig. 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 til 10 år: 10 - 20 mg. En egnet doseringstype legemiddelform bør benyttes for denne aldersgruppen.
- barn fra 11 år og oppover: 25 mg – 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

Maksimum 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

Redusert nyrefunksjon

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

Redusert leverfunksjon

Det er tilrådelig med forsiktig dosering og serumnivåbestemmelse hvis mulig.

Cytokrom P450-hemmere av CYP2D6

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

Kjente dårlige metaboliserere av CYP2D6 eller CYP2C19

Disse pasientene kan ha høyere plasmakonsentrasjoner av amitriptylin og dets aktive metabolitt, nortriptylin. Vurder en 50 % reduksjon i den anbefalte startdosen.

Administrasjonsmåte

Sarotex er til peroral bruk. Tablettene skal svelges med vann. Seponering av behandling

Når behandlingen avsluttes skal legemidlet gradvis nedtrappes over flere uker.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Nylig hjerteinfarkt. Enhver grad av hjerteblokk eller forstyrrelser i hjerterytmen og koronar arterieinsuffisiens.

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

Samtidig administrasjon av amitriptylin og MAO-hemmere kan medføre serotonergt syndrom (en

kombinasjon av symptomer, muligens inkludert 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 under 6 år.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hjertearytmier 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 har vært rapportert etter markedsføring. Forsiktighet tilrådes hos pasienter med betydelig bradykardi, hos pasienter med ukompensert hjertesvikt, eller hos pasienter som samtidig tar QT-forlengende legemidler. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) er kjent som tilstander som øker proarytmisk risiko.

Anestesi gitt under tri-/tetrasyklisk antidepressivabehandling 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 gis til pasienter med hypertyroidisme eller de som får skjoldbruskmedisiner, siden hjertearytmier kan utvikle seg.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampelidelser, urinretensjon, prostatahypertrofi, hypertyreodisme, paranoid symptomatologi og avansert lever- eller hjerte- og karsykdommer, 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 bli fremkalt.

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 skjer i de første behandlingsukene, bør pasientene overvåkes nøye til denne forbedringen oppnås. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk, og bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsatferd med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter under 25 år.

Nøye overvåking av pasienter, særlig de med høy risiko, bør følge legemiddelbehandlingen, spesielt tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør varsles om behovet for å overvåke klinisk forverring, selvmordsatferd eller -tanker og uvanlige endringer i atferden. De må også oppfordres til å søke 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.

Serotonerg syndrom

Samtidig administrering av trisykliske antidepressiva, inkludert amitriptylin og andre serotonerge

legemidler slik som MAO-hemmere (se pkt. 4.3) kan resultere i serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Dersom samtidig behandling med andre serotonerge legemidler, unntatt MAO-hemmere (se pkt. 4.3) er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt, spesielt ved behandlingsstart og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan være endret mental status, overaktivitet i det autonome nervesystemet, nevromuskulær overaktivitet og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes, bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

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

Hyperpyreksi har blitt rapportert med trisykliske antidepressiva når det gis sammen med antikolinergika eller med nevroleptika, spesielt i varmt vær.

Etter langvarig administrasjon kan plutselig seponering gi abstinenssymptomer som hodepine, malaise, insomni og irritabilitet.

Amitriptylin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får SSRI (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 antikolinerg legemiddel.

Selv mordstanker og -atferd kan også utvikles under tidlig behandling med antidepressiva for andre lidelser enn depresjon. De samme forholdsreglene som observeres ved behandling av pasienter med depresjon bør derfor følges ved behandling av pasienter med enurese.

Pediatrisk populasjon

Langsiktige sikkerhetsdata for barn og ungdom angående vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.2).

Hjelpestoffer

Tablettene inneholder laktose og natrium.

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Muligheten for at amitriptylin påvirker andre legemidler

Kontraindiserte kombinasjoner

MAO-hemmere (ikke-selektive så vel som selektive A (moklobemid) og B (selegilin)) – risiko for "serotonergt syndrom" (se pkt. 4.3).

Kombinasjoner som ikke anbefales

Sympatomimetika: Amitriptylin kan potensere den kardiovaskulære effekten av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin og fenylpropanolamin (som for eksempel finnes i lokale og generelle anestetika og neseppray).

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

Antikolinerga: Trisykliske antidepressiva kan potensere effekten av disse legemidlene på øyet, 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 (særlig pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øke risikoen for ventrikulære arytmier hvis de tas med trisykliske antidepressiva.

Vis forsiktighet 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 bruk av amitriptylin og diuretika som induserer hypokalemi (for eksempel furosemid).

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

Tramadol: Samtidig bruk av tramadol (et CYP2D6-substrat) og trisykliske antidepressiva (TCA), for eksempel amitriptylin, øker risikoen for anfall og serotonergt syndrom. Dessuten kan denne kombinasjonen hemme metabolismen av tramadol til den aktive metabolitten.

Det er sett at *soppmidler* som flukonazol (CYP2C9-hemmer) og terbinafin (CYP2D6-hemmer) har økt serumnivået av amitriptylin og nortriptylin og kan medføre økt toksisitet. Synkope og torsade de pointes har forekommet.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

Serotonerge legemidler slik som buprenorfin, på grunn av økt risiko for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.4).

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

Muligheten for at andre legemidler påvirker amitriptylin

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

CYP2D6-hemmere: CYP2D6-isozymer kan inhiberes av en rekke legemidler, for eksempel nevroleptika, serotonin reopptakshemmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på sterke CYP2D6-hemmere inkluderer 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 (for eksempel diltiazem og verapamil) kan øke plasmanivået av trisykliske antidepressiva og ledsagende toksisitet.

CYP3A4- og CYP1A2-isozymer metaboliserer amitriptylin i mindre grad. Fluvoksamin (sterk CYP1A2-hemmer) viste seg imidlertid å øke amitriptylin plasmakonsentrasjonen, 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 metabolismen av hverandre. Dette kan føre til en redusert krampeterskel og anfall. Det kan bli nødvendig å justere dosen av disse legemidlene.

Cytokrom P450-indusere: Rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin og johannesurt (*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 nortriptylinkonsentrasjonen.

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For amitriptylin er bare begrensede kliniske data tilgjengelig ang. eksponering under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amitriptylin anbefales ikke under graviditet hvis ikke strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Under kronisk bruk og etter administrasjon i de siste ukene av svangerskapet kan neonatale abstinenssymptomer forekomme. Dette kan inkludere 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 det diende barnet kan ikke utelukkes. Det må derfor avgjøres å avbryte ammingen eller å seponere/avstå fra behandling med dette legemidlet, tatt i betraktning fordelene av diingen for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

Amitriptylin reduserte graviditetsraten hos rotter (se pkt. 5.3).

Ingen data om effektene av amitriptylin på human fertilitet er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amitriptylin er et sedativa.

Pasienter som er foreskrevet psykotrope legemidler kan forventes å ha en viss svekkelse i generell oppmerksomhet og konsentrasjon, og bør advares om deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan forsterkes ved samtidig inntak av alkohol.

4.8 Bivirkninger

Amitriptylin kan indusere bivirkninger på samme måte som andre trisykliske antidepressiva. Noen av bivirkningene nevnt nedenfor, for eksempel hodepine, tremor, oppmerksomhetsforstyrrelser, forstoppelse og nedsatt libido, kan også være symptomer på depresjon og vil normalt avta når depresjonen bedres.

I oppføringen nedenfor brukes følgende inndeling:

MedDRA database for organklassesystem (SOC) / foretrukket betegnelse:

Svært vanlige (> 1/10)

Vanlige (> 1/100, < 1/10)

Mindre vanlige (>1/1000, < 1/100)

Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)

Svært sjeldne (<1/10 000)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

MedDRA SOC	Frekvens	Foretrukket betegnelse
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Benmargsdepresjon, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni.
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Nedsatt appetitt.
	Ikke kjent	Anoreksi, økt eller redusert blodsukkernivå.
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Aggresjon
	Vanlige	Forvirringstilstand, redusert 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, døsigheit, talevansker (dysartri).
	Vanlige	Oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, parestesi, ataksi.
	Mindre vanlige	Krampe.
	Svært sjeldne	Akatisi, polyneuropati.
	Ikke kjent	Ekstrapyramidal sykdom, serotonergt syndrom**
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	Kollapsforhold, forverring av hjertesvikt.
	Sjeldne	Arytmi.
	Svært sjeldne	Kardiomyopati, torsades de pointes.
	Ikke kjent	Myokarditt grunnet overfølsomhet.
Karsykdommer	Svært vanlige	Ortostatisk hypotensjon.
	Mindre vanlige	Hypertensjon.
	Ikke kjent	Hypertermi.
Sykdommer i	Svært vanlig	Tett nese.

respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært sjeldne	Allergisk inflammasjon i henholdsvis lungealveolene og i lungevevet , (alveolitt, Lofflers syndrom).
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Tørr munn, forstoppelse, kvalme.
	Mindre vanlige	Diaré, oppkast, tungeødem.
	Sjeldne	Forstørret spyttkjertel, paralytisk ileus.
Sykdommer i lever og galleveier	Sjeldne	Gulsott.
	Mindre vanlige	Nedsatt leverfunksjon (f.eks kolestatisk leversykdom).
	Ikke kjent	Hepatitt.
Hud- og underhudssykdomme r	Svært vanlige	Hyperhidrose.
	Mindre vanlige	Utslett, urtikaria, ansiktsødem.
	Sjeldne	Alopecia, lysømfintlighet.
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Vannlatingsforstyrrelser.
	Mindre vanlige	Urinretensjon.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Eretil dysfunksjon.
	Mindre vanlige	Galaktoré.
	Sjeldne	Gynekomasti.
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Tretthet, tørste.
	Sjeldne	Pyreksi.
Undersøkelser	Svært vanlige	Vektøkning.
	Vanlige	Unormalt elektrokardiogram, QT forlenget elektrokardiogram, forlenget elektro QRS-kompleks, hyponatremi.
	Mindre vanlige	Økt intraokulært trykk.
	Sjeldne	Redusert vekt. Unormale leverfunksjonstester, økt alkalisk fosfatase, økt transaminase.

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

**Denne bivirkningen har blitt rapportert for serotonerge legemidler slik som legemiddelklassen trisykliske antidepressiva (se pkt. 4.4 og 4.5).

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter på 50 år og eldre, viser en økt risiko for benbrudd hos pasienter som får SSRI og TCA. 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. Respiratorisk depresjon.

Hjertesymptomer: Arytmier (ventrikkeltakykardi, torsade 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 akutte overdoseringer. 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 eller mer av en voksen person kan føre til alvorlig forgiftning. Effektene av en overdose vil forsterkes ved samtidig inntak av alkohol og andre psykotropika. Det er betydelig individuell variasjon i responser på overdose. 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 (overvåkningsavdelingen) hvis nødvendig. Behandlingen er symptomatisk og støttende.
2. Vurder og behandle luftveier, pust og sirkulasjon etter behov. Sikre en i.v-tilgang. Tett oppfølging selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller.
3. Undersøk kliniske funksjoner. Sjekk urea og elektrolytter - se etter lav 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 benzodiazepin-toksisitet i blandede overdoser.
5. Vurder ventrikkelskylling bare hvis dette er innen en time etter en potensielt dødelig overdose.
6. Gi 50 g kull hvis innenfor en time etter inntaket.
7. Åpne luftveier opprettholdes ved intubasjon, der dette er nødvendig. Behandling i respirator er tilrådelig for å forhindre en mulig respirasjonsstans. Kontinuerlig EKG-overvåking av hjertefunksjonen i 3–5 dager. Behandling av det følgende vil bli avgjort fra tilfelle til 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. Monitorer for rabdomyolyse hvis pasienten har vært bevisstløs i lengre tid.
11. Siden overdosering ofte er bevisst, kan pasienten forsøke selvmord på annen måte under restitusjonsfasen. Dødsfall etter bevisst eller tilfeldig overdose har skjedd med denne klassen medikament.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva - Ikke-selektiv monoaminreopptakshemmer (trisykliske antidepressiva).

ATC-kode: N06A A09

Virkningsmekanisme

Amitriptylin er et trisyklisk antidepressivum og et smertestillende middel. Det har markante antikolinerge og sedative egenskaper. Det hemmer reopptak, og dermed inaktivering av noradrenalin og serotonin i nerveterminaler. Hemmet reopptak av disse monoamine nevrotransmitterne potenserer deres aktivitet i hjernen. Dette ser ut til å være forbundet med den antidepressive effekten.

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

- Depressiv lidelse
- Nevropatisk smerte
- Kronisk spenningstypehodepineprofylakse
- 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 på sykehus.

Den antidepressive og smertestillende effekten setter vanligvis inn etter 2–4 uker. Den beroligende effekten er ikke forsinket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Filmdrasjerte tabletter

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

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ($(V_d)_\beta$) beregnet etter intravenøs administrasjon er $1221 \text{ L} \pm 280 \text{ L}$, intervall 769–1702 L ($16 \pm 3 \text{ L/kg}$).

Plasmaproteinbinding 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 omtrent 1:1. Anslått daglig spedbarnseksponering (amitriptylin + nortriptylin) er i gjennomsnitt 2 % av de tilsvarende maternale vektrelaterte dosene av amitriptylin (i mg/kg) (se pkt. 4.6).

Biotransformasjon

In vitro foregår metabolismen av amitriptylin hovedsakelig med demetylering (CYP2C19, CYP3A4) og hydroksylering (CYP2D6), etterfulgt av konjugering med glukuronsyre. Andre involverte isozymer er CYP1A2 og CYP2C9. Metabolismen er gjenstand for 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 er bare til stede 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 ($t_{1/2 \beta}$) amitriptylin etter peroral administrasjon er omtrent 25 timer ($24,65 \pm 6,31$ timer, intervall 16,49–40,36 timer). Gjennomsnittlig systemisk clearance (Cl_s) er $39,24 \pm 10,18$ L/h, intervall 24,53–53,73 L/t.

Utskillelsen foregår hovedsakelig i urinen. Renal eliminasjon av uendret amitriptylin er ubetydelig (omtrent 2 %).

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

Eldre pasienter

Lengre halveringstider og redusert oral (Cl_o) clearanceverdier på grunn av en redusert metabolisme er påvist hos eldre pasienter.

Redusert leverfunksjon

Redusert leverfunksjon kan redusere utskillelse via lever, noe som resulterer i høyere plasmanivåer og forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.2).

Redusert nyrefunksjon

Nyresvikt har ingen innvirkning på kinetikken.

Polymorfisme

Metabolismen er gjenstand for genetisk polymorfisme (CYP2D6 og CYP2C19) (se pkt. 4.2).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakonsentrasjon av amitriptylin og nortriptylin varierer mye mellom personer og ingen direkte korrelasjon med terapeutisk respons er etablert.

Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen ved depresjoner er rundt 80 – 200 ng/ml ($\approx 280 - 700$ nmol/l) (for amitriptylin + nortriptylin). Nivåer over 300–400 ng/ml er assosiert med økt risiko for forstyrrelser i hjertets ledningsevne i form av forlenget QRS-kompleks eller AV-blokk.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amitriptylin-hemmede ione kanaler, som er ansvarlige for hjertets repolarisering (hERG-kanaler), er

i øvre mikromolar-område for terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Amitriptylin kan derfor øke risikoen for hjertearytmi (se pkt. 4.4).

Det genotoksiske potensialet til amitriptylin har blitt undersøkt i ulike *in vitro*- og *in vivo*-studier. Disse undersøkelsene avdekket delvis motstridende resultater, særlig at potensial til å indusere kromosomavvik ikke kan utelukkes. Langsiktige karsinogenisitetsstudier er ikke utført.

I reproduksjonstudier ble teratogene effekter ikke observert hos mus, rotter eller kaniner da amitriptylin ble gitt oralt 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). Litteratur-data antyder likevel en risiko for misdannelser og forsinkelser i forbeining av mus, hamstere, rotter og kaniner ved 9–33 ganger maksimal anbefalt dose.

Det var en mulig sammenheng med innvirkning på fertilitet hos rotter, nemlig en lavere graviditetsfrekvens. Årsaken til effekten på fertilitet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne: Maisstivelse; laktosemonohydrat; silika, kolloidal; cellulose, mikrokrySTALLinsk; kopolyvidon; krysskarmellosenatrium; magnesiumstearat.
Drasjelag: Makrogol 400.
Farge: Opadry OY-S9470 rødbrun (E 172; E 171).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 mg: 100 tabletter i polyetylen (HDPE) tablettboks.

25 mg: 100 tabletter i polyetylen (HDPE) tablettboks.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

10 mg: 4327

25 mg: 4328

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10 mg: 27.10.61 / 20.12.2006

25 mg: 29.09.61 / 20.12.2006

10. OPPDATERINGSDATO

08.02.2023