

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amitriptylin Orifarm 10 mg filmdrasjerte tabletter
Amitriptylin Orifarm 25 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder amitriptylinhydroklorid tilsvarende amitriptylin 10 mg eller 25 mg.

Hjelpestoff med kjent effekt: Henholdsvis laktose 44 mg eller 109 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

10 mg tablett: gul, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett uten preging, diameter 6 mm.

25 mg tablett: lysebrun, rund, bikonveks, filmdrasjert tablett uten preging, diameter 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Amitriptylin Orifarm er indisert for:

- behandling av depressiv lidelse hos voksne
- behandling av nevropatisk smerte hos voksne
- profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine hos voksne
- profylaktisk behandling av migrene hos voksne
- behandling av nattlig enurese hos barn fra 6 år og eldre 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 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 økte påfølgende doser.

Depressiv lidelse

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

Voksne

Innledningsvis 25 mg 2 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 over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom

Innledningsvis 10 mg-25 mg daglig.

Daglig dose kan økes opptil 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 under 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 profylaktisk behandling av migrene

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 om kvelden. Doser over 100 mg bør brukes med forsiktighet.

Den innledende dosen bør være på 10 mg-25 mg om kvelden. Dosene kan økes med 10 mg-25 mg hver 3.-7. dag, hvis de tolereres.

Dosen kan tas én gang daglig, eller fordeles på to doser. En enkeltdose på over 75 mg anbefales ikke.

Den smertelindrende virkningen sees vanligvis etter 2-4 ukers behandling.

Eldre 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 reaksjon og tolerabilitet.

Pediatrisk populasjon

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år, da sikkerhet 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. 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 i alderen 6 til 10 år: 10 mg-20 mg. En egnet legemiddelform bør brukes for denne aldersgruppen.
- barn som er 11 år eller eldre: 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

Total 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 nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Det er tilrådelig med forsiktig dosering og serumnivåbestemmelse hvis mulig.

Cytokrom P450-hemmere av CYP2D6

Avhengig av individuell pasientrespons, 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 langsomme omsettere av CYP2D6 eller CYP2C19

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

Administrasjonsmåte

Amitriptylin Orifarm er til peroral bruk.

Tablettene skal svelges med vann.

Seponering av behandling

Når behandlingen avsluttes skal legemidlet gradvis nedtrappes i løpet av 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 kontraindiserte (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 reversibel moklobemid. Behandlinger 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 hypertyreoidisme eller de som får thyroideapreparater, 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, hypertyreoidisme, paranoide symptomer 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 forbedring oppnås. Generell klinisk erfaring viser at risiko for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Pasienter som har en sykehistorie med selvmordsrelaterte hendelser, eller de som viser betydelig grad av selvmordsforestillinger før behandlingen starter, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk, og skal overvåkes 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 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.

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 bør ikke kombineres med et antikolinergt legemiddel. Selvmordstanker 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.

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

Alvorlige hudreaksjoner

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert i forbindelse med amitriptylinbehandling. De fleste av disse reaksjonene skjedde innen 2 til 6 uker.

På tidspunktet for foreskriving skal pasienter informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye for hudreaksjoner.

Hvis det forekommer tegn og symptomer som tyder på disse reaksjonene, skal Amitriptylin Orifarm seponeres umiddelbart, behandling med Amitriptylin Orifarm skal ikke startes på nytt hos denne pasienten på noe tidspunkt, og en alternativ behandling skal vurderes (etter behov).

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.

Antikolinergika: Trisykliske antidepressiva kan potencere 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 tilleggseffekter 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.

Soppmidler som flukonazol (CYP2C9-hemmer) og terbinafin (CYP2D6-hemmer) øker serumkonsentrasjonen av amitriptylin og nortriptylin og kan medføre økt toksisitet. Synkope og torsade de pointes har forekommet.

Kombinasjoner som krever forholdsregler for 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 (TCA), inkludert amitriptylin, blir primært metabolisert av de hepatiske cytokrom P450 isoenzymene CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i populasjonen. Andre isoenzymer involvert i metabolismen av amitriptylin er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

CYP2D6-hemmere: CYP2D6-isoenzymet kan hemmes 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-metabolisme 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-isoenzymer 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-induktorer: 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

Det er begrenset mengde data på bruk av amitriptylin hos gravide kvinner.

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.

Ved kronisk bruk og etter administrering i de siste ukene av graviditeten kan neonatale abstinenssymptomer forekomme. Dette kan inkludere irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmessig pust, problemer med å spise, kraftig gråting og mulig antikolinerge symptomer (urinretensjon, forstoppelse).

Amming

Amitriptylin og metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker (tilsvarende 0,6 % – 1 % av morens dose). En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Det må derfor avgjøres å avbryte ammingen eller å seponere/avstå fra behandling med dette legemidlet, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren.

Fertilitet

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

Ingen data om effektene av amitriptylin på fertiliteten hos mennesker 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 nedsatt generell oppmerksomhet og konsentrasjon, og bør advares om at amitriptylin kan påvirke evnen 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.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), inkludert legemiddelreaksjoner med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), er rapportert i forbindelse med amitriptylin (se pkt. 4.4)

Tabell over bivirkninger

I oppføringen nedenfor brukes følgende inndeling: MedDRA database for organklasser (SOC) / foretrukket betegnelse:

Svært vanlige ($\geq 1/10$); Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$);

Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); Svært sjeldne ($< 1/10\,000$); Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA SOC	Frekvens	Bivirkninger
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Benmargssuppresjon, 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, 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, døsighet, talevansker (dysartri).
	Vanlige	Oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, parestesi, ataksi.
	Mindre vanlige	Krampe.
	Svært sjeldne	Akatisi, polyneuropati.
	Ikke kjent	Ekstrapyramidal sykdom.
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	Atrioventrikulær blokk, grenblokk.
	Mindre vanlige	Kollaps, 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 respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlig	Tett nese.
	Svært sjeldne	Allergisk inflammasjon i henholdsvis alveolene og 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 underhudssykdommer	Svært vanlige	Hyperhidrose.
	Mindre vanlige	Utslett, urtikaria, ansiktsødem.
	Sjeldne	Alopesi, lysømfintlighet.
	Ikke kjent	Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).
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 elektrokardiogram, QT-forlenget elektrokardiogram, forlenget elektro QRS-kompleks, hyponatremi.
	Mindre vanlige	Økt intraokulært trykk.
	Sjeldne	Redusert vekt, unormale leverfunksjonstester, økt alkalisk fosfatase, økt transaminase.

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

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter som er 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, 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 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, kardiotoxiskitet, hypoventilasjon, krampeanfall, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, døsighet, kvalme, oppkast og hyperglykemi.

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

BEHANDLING	
1.	Sykehusinnleggelse (intensivavdelingen) hvis nødvendig. Behandlingen er symptomatisk og støttende.
2.	Vurdere og behandle ABC (luftveier, pust og sirkulasjon) som nødvendig. Sikre en i.v tilgang. Tett oppfølging selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller.
3.	Undersøk for kliniske funksjoner. Sjekk urea og elektrolytter - undersøk lav kalium og monitorer urinmengde. Sjekk arterielle blodgasser - undersøk acidose. Utfør EKG for QRS>0,16 sekunder.
4.	Ikke gi flumazenil for å reversere benzodiazepin toksisitet i blandede overdoser.
5.	Vurder ventrikkelskylling bare hvis innen én time etter en potensielt dødelig overdose.
6.	Gi 50 g karbon hvis innen én time etter inntak.
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 hjerterfunksjonen i 3–5 dager. Behandling av følgende vil bli avgjort individuelt: - 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.	Monitor for rhabdomyolyse 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 legemiddelgruppen.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva, ikke-selektive monoaminreopptakshemmere (trisyklisk 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 ionekanalblokkerende 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 spenningshodepine-profylakse og migreneprofylakse. Den smertereduserende effekten av amitriptylin er ikke knyttet til de antidepressive egenskapene.

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 spenningshodepine profylakse
- Migrene profylakse.

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist i behandling av nattlig enurese hos barn i alderen 6 år og eldre (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

Peroral administrering av tabletter resulterer i maksimale serumnivåer etter omtrent 4 timer ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ timer, intervall 1,93–7,98 timer). Etter peroral administrasjon av 50 mg, gjennomsnittlig $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ 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 % ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$, intervall 0,219–0,756).

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum (V_d)_β 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 mellom melkekonsentrasjon og 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 isoenzymer 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 administrering 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/t, intervall 24,53–53,73 l/t.

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

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

Eldre

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

Nedsatt leverfunksjon

Nedsatt 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).

Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon har ingen innvirkning på kinetikken.

Polymorfisme

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen ved depresjon er rundt 80 – 200 ng/ml ($\approx 280 - 700$ nmol/l) (for amitriptylin + nortriptyline). 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 gentoksiske potensialet til amitriptylin har blitt undersøkt i ulike *in vitro*- og *in vivo*-studier. Disse undersøkelsene avdekket delvis motstridende resultater, særlig at potensialet til å indusere kromosomavvik ikke kan utelukkes. Langsiktige karsinogenitetsstudier er ikke utført.

I reproduksjonsstudier 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). Litteraturdata antydte likevel en risiko for misdannelser og forsinkelser i forbeining hos mus, hamstere, rotter og kaniner ved 933 ganger maksimal anbefalt dose.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktose, vannfri
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Natriumstivelseglykolas
Talkum (E553b)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdrasjering:

Amitriptylin Orifarm 10 mg:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gul(E172)
Talkum (E553b)

Amitriptylin Orifarm 25 mg:
Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gul (E172)
Jernoksid, rød (E172)
Talkum (E553b)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Amitriptylin Orifarm 10 mg

PVC/Al/PE/PVdC blisterpakninger: 90 og 100 tabletter.

Amitriptylin Orifarm 25 mg

PVC/Al/PE/PVdC blisterpakninger: 50, 90 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 17-11692

25 mg: 17-11693

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. april 2018

Dato for siste fornyelse: 16. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

20.12.2024