

11. juli 2022

PRODUKTRESUMÉ

for

Amitriptylin "Abcur", filmovertrukne tabletter

0. D.SP.NR.
30549

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Amitriptylin "Abcur"

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Hver tablet indeholder:
Amitriptylinhydrochlorid, svarende til hhv. 10 mg, 25 mg og 50 mg amitriptylin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Lactosemonohydrat, hhv. 96 mg, 79 mg og 158 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Filmovertrukne tabletter

10 mg tablet: blegrød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet uden prægning, tabletstørrelse 7 x 3,4 mm.
25 mg tablet: lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet uden prægning, tabletstørrelse 7 x 3,4 mm.
50 mg: brun til lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet uden prægning, tabletstørrelse 9 x 4,4 mm.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Amitriptylin "Abcur" er indiceret til:

- behandling af major depression hos voksne
- behandling af neuropatiske smerter hos voksne
- profylaktisk behandling af kronisk spændingshovedpine hos voksne

- profylaktisk behandling af migræne hos voksne
- behandling af enuresis nocturna hos børn på 6 år og derover, når organisk patologi, inklusive rygmarvsbrok og relaterede lidelser, er udelukket, og der ikke er opnået respons ved al anden ikke-medicinsk og medicinsk behandling, inklusive antispasmodika og vasopressinlignende præparater. Dette lægemiddel må kun ordineres af læger med erfaring i behandling af persistent enuresis.

4.2 Dosering og administrationsmåde

Dosering

Ikke alle doseringsskemaer kan opnås med alle lægemiddelformer/styrker. En passende lægemiddelform/styrke skal vælges til startdosis og eventuelle efterfølgende doser (inkl. dosistrin).

Major depression

Dosering skal påbegyndes på lavt niveau, og dosis øges gradvist under omhyggelig overvågning af klinisk respons og eventuelle tegn på intolerans.

Voksne

Initialt 25 mg 2 gange dagligt (50 mg dagligt). Om nødvendigt kan dosis øges med 25 mg hver anden dag, op til 150 mg dagligt fordelt på to doser.

Vedligeholdelsesdosis er den laveste effektive dosis.

Ældre patienter (> 65 år) og patienter med kardiovaskulær sygdom

Initialt 10-25 mg dagligt.

Den daglige dosis kan øges op til 100-150 mg fordelt på to doser afhængigt af den enkelte patients respons og tolerabilitet.

Doser over 100 mg skal anvendes med forsigtighed.

Vedligeholdelsesdosis er den laveste effektive dosis.

Pædiatrisk population

Amitriptylin bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen ved langvarig anvendelse ikke er klarlagt (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Den antidepressive virkning indtræder normalt efter 2-4 uger. Behandling med antidepressiva er symptomatisk og skal derfor fortsættes i en passende periode, normalt op til 6 måneder efter bedring for at forebygge recidiv.

Neuropatiske smerter, profylaktisk behandling af kronisk spændingshovedpine og profylaktisk behandling af migræne hos voksne

Patienter bør titreres individuelt til den dosis, der giver tilstrækkelig analgesi med acceptable bivirkninger. Generelt bør den laveste effektive dosis, der er nødvendig for at behandle symptomerne, anvendes i den kortest mulige periode.

Voksne

Den anbefalede dosis er 25-75 mg om aftenen. Doser over 100 mg skal benyttes med forsigtighed.

Initialdosis er 10-25 mg om aftenen. Dosis kan øges med 10-25 mg hver 3. til 7. dag afhængigt af tolerabilitet.

Dosis kan tages én gang dagligt eller deles i to doser. En daglig enkeltdosis på over 75 mg anbefales ikke.

Den smertestillende virkning ses normalt efter 2-4 uger.

Ældre patienter (< 65 år) og patienter med kardiovaskulær sygdom

Den anbefalede initialdosis er 10-25 mg om aftenen.
Daglige doser over 75 mg skal anvendes med forsigtighed.

Det anbefales generelt at initiere behandlingen i den lave ende af det anbefalede dosisområde til voksne. Dosis kan øges afhængigt af den enkelte patients respons og tolerabilitet.

Pædiatrisk population

Amitriptylin bør ikke gives til børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt (se pkt. 4.4).

Behandlingsvarighed

Neuropatiske smerter

Behandlingen er symptomatisk og skal derfor fortsættes i en passende periode. Hos mange patienter kan behandling være påkrævet i flere år. Regelmæssig vurdering anbefales for at bekræfte, at behandlingen fortsat er hensigtsmæssig for patienten.

Profylaktisk behandling af kronisk spændingshovedpine og profylaktisk behandling af migræne hos voksne

Behandlingen skal fortsættes i en passende periode. Regelmæssig vurdering anbefales for at bekræfte, at behandlingen fortsat er hensigtsmæssig for patienten.

Enuresis nocturna

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis for:

- børn mellem 6 og 10 år: 10-20 mg. En anden, mere hensigtsmæssig lægemiddelform skal benyttes til denne aldersgruppe.
- børn på 11 år og derover: 25-50 mg dagligt

Dosis skal øges gradvist.

Dosis skal administreres 1-1½ time før sengetid.

Der skal tages et EKG, før behandling med amitriptylin påbegyndes, for at udelukke langt QT-syndrom (LQTS).

Den maksimale behandlingsperiode må ikke overstige 3 måneder.

Hvis gentagne behandlingsforløb med amitriptylin er nødvendige, skal der foretages en klinisk vurdering hver 3. måned.

Hvis behandlingen afbrydes, skal amitriptylin seponeres gradvist.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dette lægemiddel kan gives i sædvanlig dosis ved nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Forsigtighed tilrådes ved dosering, og måling af serumkoncentrationen anbefales, hvis det er muligt.

CYP2D6-hæmmere

Afhængigt af den enkelte patients respons skal en lavere dosis amitriptylin overvejes, hvis en potent CYP2D6-hæmmer (f.eks. bupropion, kinidin, fluoxetin, paroxetin) føjes til behandlingen med amitriptylin (se pkt. 4.5).

Patienter med betydeligt nedsat aktivitet af CYP2D6 og CYP2C19

Disse patienter kan have højere plasmakoncentrationer af amitriptylin og dets aktive metabolit, nortriptylin. Overvej at reducere den anbefalede startdosis med 50 %.

Administration

Amitriptylin "Abcur" er til oral anvendelse.

Tabletterne skal sluges med vand.

Seponering af behandlingen

Når behandlingen med lægemidlet skal stoppes, skal det seponeres gradvist over flere uger.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Nyligt myokardieinfarkt. Enhver grad af hjerteblok eller hjerterytmeforstyrrelse og koronar insufficiens.

Samtidig behandling med MAO-hæmmere (monoaminoxidasehæmmere) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Samtidig administration af amitriptylin og MAO-hæmmere kan forårsage serotonin syndrom (en kombination af symptomer, der kan inkludere agitation, konfusion, tremor, myoklonus og hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan indledes 14 dage efter seponering af irreversible ikke-selektive MAO-hæmmere og mindst én dag efter seponering af det reversible moclobemid. Behandling med MAO-hæmmere kan påbegyndes 14 dage efter seponering af amitriptylin.

Alvorlig leversygdom.

Børn under 6 år.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hjerterytmier og svær hypotension kan forventes at forekomme ved høj dosis, men kan også forekomme hos patienter med præeksisterende hjertesygdom, som tager den normale dosis.

Forlænget QT-interval

Tilfælde af QT-intervalforlængelse og arytmier er blevet rapporteret efter markedsføring. Forsigtighed tilrådes hos patienter med signifikant bradykardi, hos patienter med ukompenseret hjerteinsufficiens og hos patienter, der samtidig tager lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet. Elektrolytforstyrrelser (hypokaliæmi, hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi) er kendt for at være tilstande, som kan øge den proarytmiske risiko.

Anæstetika administreret under behandling med tri-/tetracykliske antidepressiva kan øge risikoen for arytmier og hypotension. Hvis det er muligt, skal behandlingen med dette lægemiddel afbrydes flere dage før operation. Hvis akut operation er uundgåelig, skal narkoselægen informeres om, at patienten er i behandling.

Der kræves stor forsigtighed, hvis amitriptylin administreres til hypertyreoid patienter eller til patienter, der får thyreoideapræparater, da der kan opstå hjerterytmier.

Ældre patienter er særligt følsomme for ortostatisk hypotension.

Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed hos patienter med krampeanfald, urinretention, prostatahypertrofi, hypertyroidisme, paranoid symptomatologi, fremskreden lever- eller hjerte-kar-sygdom, pylorusstenose og paralytisk ileus.

Hos patienter med den sjældne tilstand forsnævring af forreste øjenkammer og snæver kammervinkel kan akut glaukomanfald fremprovokeres pga. pupildilatation.

Selv mord/selv mordstanker

Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der opstår signifikant remission. Da bedring ikke nødvendigvis opnås i løbet af de første få behandlingsuger eller mere, skal patienterne overvåges nøje, indtil der sker en sådan bedring. Det er en generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan øges i de tidlige stadier af bedringen.

Det vides, at patienter med en anamnese med selvmordsrelaterede hændelser og patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker inden behandling, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg, og sådanne patienter skal overvåges nøje under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.

Nøje overvågning af patienterne, navnlig patienter med høj risiko, skal ledsage den medicinske behandling, særligt ved behandlingsstart og efter dosisændringer. Patienter (og omsorgspersoner) skal informeres om nødvendigheden af at overvåge for eventuel klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i adfærd og om straks at søge læge, hvis sådanne symptomer opstår.

Hos patienter med bipolar lidelse (mani-depressive patienter) kan der forekomme et skift i retning af manisk fase. Hvis patienten kommer ind i en manisk fase, skal amitriptylin seponeres.

Som beskrevet for andre psykotrope lægemidler kan amitriptylin modificere insulin- og glucoserespons, hvilket kræver justering af den antidiabetiske behandling hos diabetespatienter. Endvidere kan depressiv sygdom i sig selv påvirke patientens glucosebalance.

Der er rapporteret hyperpyreksi med tricykliske antidepressiva, når disse administreres sammen med antikolinergika eller antipsykotika, specielt i varmt vejr.

Efter længere tids administration kan pludselig seponering medføre seponerings symptomer såsom hovedpine, utilpashed, søvnløshed og irritabilitet.

Amitriptylin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får SSRI'er (selektive serotonin-genoptagelsehæmmere) (se pkt. 4.2 og 4.5).

Enuresis nocturna

Der skal tages et EKG, før behandling med amitriptylin påbegyndes, for at udelukke langt QT-syndrom.

Amitriptylin mod enuresis bør ikke kombineres med et antikolinergt lægemiddel. Selvmordstanker og selvmordsadfærd kan også optræde i den tidlige behandling med antidepressiva for andre lidelser end depression. De samme forholdsregler skal derfor tages ved behandling af patienter med enuresis som ved behandling af patienter med depression.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen langtids sikkerhedsdata for børn og unge med hensyn til vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling (se pkt. 4.2).

Hjælpstoffer

Tabletterne indeholder lactose.

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig fructoseintolerans, galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion Amitriptylins potentielle påvirkning af andre lægemidler

Kontraindicerede kombinationer

MAO-hæmmere (ikke-selektive samt selektiv A (moclobemid) og B (selegilin)) – risiko for serotonin syndrom (se pkt. 4.3).

Kombinationer, som frarådes

Sympatomimetika: Amitriptylin kan potentielt øge virkningen af adrenalin, ephedrin, isoprenalin, noradrenalin, phenylephrin og phenylpropanolamin (som f.eks. findes i bedøvelsesmidler til lokal og generel bedøvelse samt næsedråber).

Adrenerge neuroblokkere: Tricykliske antidepressiva kan modvirke de antihypertensive virkninger af centralt virkende antihypertensive, såsom guanethidin, betanidin, reserpin, clonidin og methyldopa. Det tilrådes at gennemgå al antihypertensiv behandling under behandling med tricykliske antidepressiva.

Antikolinergika: Tricykliske antidepressiva kan potentielt øge virkningen af antikolinerge lægemidlers virkning på øjne, centralnervesystem, tarme og blære. Samtidig brug bør undgås pga. en øget risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi osv.

Lægemidler, der forlænger QT-intervallet, herunder antiarytmika, såsom kinidin, antihistaminer som astemizol og terfenadin, visse antipsykotika (især pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øge risikoen for ventrikulære arytmier, når disse tages sammen med tricykliske antidepressiva.

Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af amitriptylin og methadon på grund af potentielt additive virkninger på QT-intervallet og en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære virkninger.

Der anbefales ligeledes forsigtighed ved samtidig administration af amitriptylin og diuretika, som kan fremkalde hypokaliæmi (f.eks. furosemid).

Thioridazin: Samtidig administration af amitriptylin og thioridazin (CYP2D6-substrat) bør undgås på grund af hæmning af metabolismen af thioridazin og dermed en øget risiko for hjerte-relaterede bivirkninger.

Tramadol: Samtidig brug af tramadol (CYP2D6-substrat) og tricykliske antidepressiva (TCA), såsom amitriptylin, øger risikoen for kramper og serotonin-syndrom. Derudover kan denne kombination hæmme metabolismen af tramadol til den aktive metabolit og dermed øge koncentrationen af tramadol, hvilket potentielt kan forårsage opioid toksicitet.

Antimykotika, såsom fluconazol og terbinafine, øger serumkoncentrationen af TCA med ledsagende toksicitet. Synkope og *torsades de pointes* kan forekomme.

Kombinationer, hvor der skal udvises forsigtighed

CNS-supprimerende lægemidler: Amitriptylin kan potentielt øge virkningen af alkohol, barbitursyrederivater og andre CNS-suppressiva.

Andre lægemidler, der potentielt kan påvirke amitriptylin

Tricykliske antidepressiva (TCA), herunder amitriptylin, metaboliseres primært via leverens CYP-isozymer CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i befolkningen. Andre isozymer, som er involveret i metabolismen af amitriptylin, er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

CYP2D6-hæmmere: CYP2D6-isozymeret kan hæmmes af en række lægemidler, f.eks. antipsykotika, serotonin-genoptagelseshæmmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler

på potente CYP2D6-hæmmere omfatter bupropion, fluoxetin, paroxetin og kinidin. Disse lægemidler kan bevirke betydeligt nedsat TCA-metabolisering og markant stigning i plasmakoncentrationen. Overvej at monitorere TCA-plasmakoncentrationen, når en TCA skal administreres sammen med et lægemiddel, som vides at være en stærk hæmmer af CYP2D6. Dosisjustering af amitriptylin kan være nødvendig (se pkt. 4.2). Forsigtighed tilrådes i tilfælde af samtidig administration af amitriptylin og duloxetin, som er en moderat CYP2D6-hæmmer.

Andre CYP-hæmmere: Cimetidin, methylphenidat og calciumantagonister (f.eks. diltiazem og verapamil) kan øge plasmakoncentrationen af tricykliske antidepressiva med ledsagende toksicitet. Det er yderligere observeret, at antimykotika, såsom fluconazol (CYP2C9-hæmmer) og terbinafin (CYP2D6-hæmmer), kan øge serumkoncentrationen af amitriptylin og nortriptylin.

CYP3A4- og CYP1A2-isozymer metaboliserer amitriptylin i mindre omfang. Det er imidlertid vist, at fluvoxamin (potent CYP1A2-hæmmer) øger amitriptylin-plasmakoncentrationen, og kombinationen bør undgås. Klinisk relevante interaktioner kan forventes ved samtidig brug af amitriptylin og potente CYP3A4-hæmmere, såsom ketoconazol, itraconazol og ritonavir.

Tricykliske antidepressiva og antipsykotika hæmmer gensidigt hinandens metabolisme. Dette kan medføre nedsat krampetærskel og krampeanfald. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler.

CYP-induktorer: Orale kontraceptiva, rifampicin, phenytoin, barbitursyrederivater, carbamazepin og perikon (*Hypericum perforatum*) kan øge metaboliseringen af tricykliske antidepressiva og resultere i lavere plasmakoncentrationer af tricykliske antidepressiva og nedsat antidepressiv virkning.

Ved tilstedeværelse af ethanol øges plasmakoncentrationen af frit amitriptylin og af nortriptylin.

Plasmakoncentrationen af amitriptylin kan øges med natriumvalproat og valpromid. Klinisk overvågning anbefales derfor.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede kliniske data for amitriptylin vedrørende eksponering under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amitriptylin anbefales ikke under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt og kun efter nøje overvejelse af risici og fordele.

Ved kronisk brug og efter administration i graviditetens sidste uger kan der forekomme neonatale seponeringssymptomer. Disse kan omfatte irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmæssig vejrtrækning, dårlig sutteevne og høj gråd og muligvis antikolinerge symptomer (urinretention, obstipation).

Amning

Amitriptylin og dets metabolitter udskilles i human mælk (svarende til 0,6-1 % af moderens dosis). Der kan ikke udelukkes en risiko for børn, der ammes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med amitriptylin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Amitriptylin reducerede drægtighedsraten hos rotter (se pkt. 5.3).

Der foreligger ingen data om indvirkningen af amitriptylin på fertiliteten hos mennesker.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Amitriptylin er et sedativt lægemiddel.

Patienter, der får ordineret psykotrope lægemidler, kan forventes at have en vis svækkelse i opmærksomhed og koncentration og skal advares herom for så vidt angår deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Disse virkninger kan forstærkes ved samtidig indtagelse af alkohol.

4.8 Bivirkninger

Amitriptylin kan fremkalde bivirkninger, der ligner bivirkninger ved andre tricykliske antidepressiva. Nogle af de nedenfor nævnte bivirkninger, f.eks. hovedpine, tremor, forstyrrelse i opmærksomhed, obstipation og nedsat libido, kan også være symptomer på depression og aftager normalt, når den depressive tilstand bedres.

Følgende konvention er brugt i tabellen nedenfor:

MedDRA-systemorganklasse/foretrukken term;

Meget almindelig (> 1/10);

Almindelig (> 1/100 til < 1/10);

Ikke almindelig (> 1/1.000 til < 1/100);

Sjælden (> 1/10.000 til < 1/1.000);

Meget sjælden (<1/10.000).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA SOC	Hyppighed	Foretrukket term
Blod og lymfesystem	Sjælden	Knoglemarvsdepression, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni.
Metabolisme og ernæring	Sjælden	Appetitløshed.
	Ikke kendt	Anoreksi, højt eller lavt blodsukker.
Psykkiske forstyrrelser	Meget almindelig	Aggression.
	Almindelig	Konfusion, nedsat libido, agitation.
	Ikke almindelig	Hypomani, mani, angst, insomni, mareridt.
	Sjælden	Delirium (hos ældre), hallucinationer, selvmordstanker eller selvmordsrelateret adfærd*.
	Ikke kendt	Paranoia.

Nervesystemet	Meget almindelig	Søvnighed, tremor, svimmelhed, hovedpine, døsighed, taleforstyrrelse (dysartri).
	Almindelig	Opmærksomhedsforstyrrelse, smagsforstyrrelser, paræstesi, ataksi.
	Ikke almindelig	Kramper.
	Meget sjælden	Akatisi, polyneuropati.
	Ikke kendt	Ekstrapyramidale forstyrrelser.
Øjne	Meget almindelig	Akkommodationsforstyrrelser.
	Almindelig	Mydriasis.
	Meget sjælden	Akut glaukom.
	Ikke kendt	Øjentørhed
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Tinnitus.
Hjerte	Meget almindelig	Palpitationer, takykardi.
	Almindelig	AV-blok, grenblok.
	Ikke almindelig	Tilstande med kollaps, forværring af hjertesvigt.
	Sjælden	Arytmi.
	Meget sjælden	Myokardieinfarkt, <i>torsades de pointes</i> .
	Ikke kendt	Overfølsomhedsrelateret myokardit.
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Ortostatisk hypotension.
	Ikke almindelig	Hypertension.
	Ikke kendt	Hypertermi.
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Tilstoppet næse.
	Meget sjælden	Allergisk inflammation i lungealveoler og lungevæv (alveolitis, Löfflers syndrom).
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Mundtørhed, obstipation, kvalme.
	Ikke almindelig	Diarré, opkastning, tungeødem.
	Sjælden	Forstørrede spytkirtler, paralytisk ilius.
Lever og galdeveje	Sjælden	Gulsot.
	Ikke almindelig	Nedsat leverfunktion (f.eks. kolestatisk leversygdom).
	Ikke kendt	Hepatitis.
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Hyperhidrose.
	Ikke almindelig	Udslæt, urticaria, ansigtsødem.
	Sjælden	Alopeci, fotosensibilitet.
Nyrer og urinveje	Almindelig	Vandladningsforstyrrelser.
	Ikke almindelig	Urinretention.
Det reproductive system og mammae	Almindelig	Erektile dysfunktion.
	Ikke almindelig	Galaktoré.

	Sjælden	Gynækomasti.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Træthed, tørst.
	Sjælden	Pyreksi.
Undersøgelser	Meget almindelig	Vægtstigning.
	Almindelig	Unormalt elektrokardiogram, QT-forlængelse i elektrokardiogram, breddeforøgelse af QRS-komplekset, hyponatriæmi.
	Ikke almindelig	Forhøjet intraokulært tryk.
	Sjælden	Vægttab. Unormale leverfunktionsprøver, forhøjede alkaliske fosfataser i serum, forhøjede aminotransferaser.

*Case-rapporter med selvmordstanker eller selvmordsrelateret adfærd blev rapporteret under behandling eller lige efter afslutning af behandling med amitriptylin (se pkt. 4.4).

Epidemiologiske studier, hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og derover, viser en øget risiko for knoglebrud hos patienter, som får SSRI'er og TCA'er. Mekanismen bag denne risiko er ukendt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

Antikolinerge symptomer: Mydriasis, takykardi, urinretention, tørre slimhinder, nedsat tarmmotilitet. Kramper. Feber. Pludselig forekomst af CNS-depression. Nedsat bevidsthed, som kan udvikle sig til koma. Respirationsdepression.

Kardiale symptomer: Arytmier (ventrikulær takyarytmi, *torsades de pointes*, ventrikelflimren). EKG er karakteristisk og viser forlænget PR-interval, breddeforøgelse af QRS-komplekset, QT-forlængelse, affladning af T-bølgen eller T-bølge-inversion, ST-segmentdepression og varierende grader af hjerteblok, som kan progrediere til hjertestop. Breddeforøgelsen af QRS-komplekset korrelerer sædvanligvis godt med toksicitetsgraden efter akut overdosering. Hjertesvigt, hypotension, kardiogen shock. Metabolisk acidose, hypokaliæmi, hyponatriæmi. Fra overvågningen efter markedsføringen og litteraturen er der indberettet tilfælde, der viste sig at være Brugada syndrom og Brugada EKG-mønstre (BEP) ved overdosering af amitriptylin.

Indtagelse af 750 mg eller mere af en voksen kan resultere i alvorlig toksicitet. Virkningerne af overdosering vil blive potenseret af samtidig indtagelse af alkohol og andre psykotrope stoffer. Der er betydelig individuel variation i respons på overdosering. Overdosering med amitriptylin hos børn kan have alvorlige konsekvenser. Børn er særligt følsomme for koma, kardiotoksicitet, respirationsdepression, krampeanfald hyponatriæmi letargi, sinustakykardi, dødsghed, kvalme, opkastning og hyperglykæmi.

Under opvågning kan der igen forekomme forvirring, agitation samt hallucinationer og ataksi.

Behandling

1. Hospitalsindlæggelse (intensivafdelingen), hvis det er nødvendigt. Behandlingen er symptomatisk og understøttende.
2. Bedøm og behandl luftveje, respiration og cirkulation efter behov. Intravenøs adgang skal sikres. Tæt overvågning, selv i tilsyneladende ukomplicerede tilfælde.
3. Undersøg for kliniske karakteristika. Tjek urinstof og elektrolytter – vær opmærksom på lavt kalium og monitorer diuresen. Tjek arterielle blodgasser – vær opmærksom på acidose. Tag et elektrokardiogram – vær opmærksom på QRS >0,16 sekunder.
4. Giv ikke flumazenil for at reversere benzodiazepin-toksicitet ved blandede overdoser.
5. Overvej kun maveskylning inden for en time efter en potentielt dødelig overdosis.
6. Giv 50 g kul, hvis der er gået mindre end en time efter indtagelse.
7. Luftvejene holdes åbne ved intubation, hvis det er nødvendigt. Respiratorbehandling tilrådes for at forhindre muligt respirationsstop. Kontinuerlig EKG-monitorering af hjertefunktionen i 3-5 dage. Behandling af følgende skal besluttes i hvert enkelt tilfælde:
 - Brede QRS-intervaller, hjertesvigt og ventrikulære arytmier
 - Kredsløbssvigt
 - Hypotension
 - Hypertermi
 - Kramper
 - Metabolisk acidose.
8. Uro og kramper kan behandles med diazepam.
9. Patienter, som viser tegn på toksicitet, skal overvåges i mindst 12 timer.
10. Monitorer for rhabdomyolyse, hvis patienten har været bevidstløs i lang tid.
11. Da overdosering ofte er bevidst, kan patienter forsøge selvmord med andre midler i bedringsfasen. Dødsfald efter forsætlig eller utilsigtet overdosering har fundet sted med denne type medikamenter.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: N 06 AA 09. Antidepressiva, ikke selektive monoamin-genoptagshæmmere (tricyklisk antidepressivum).

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Amitriptylin er et tricyklisk antidepressivum og et analgetikum. Det har markante antikolinerge og sedative egenskaber. Det hindrer genoptagelse og dermed inaktivering af noradrenalin og serotonin ved nerveterminaler. Forebyggelse af genoptagelse af disse monoamin-neurotransmittere potenserer deres virkning i hjernen. Dette lader til at være forbundet med den antidepressive aktivitet.

Virkningsmekanismen omfatter også ionkanal-blokerende virkninger på natrium-, kalium- og NMDA-kanaler både centralt og i rygmærven. Virkningerne af noradrenalin, natrium og NMDA er mekanismer, der vides at være involveret i opretholdelse af neuropatiske smerter og i profylakse mod kronisk spændingshovedpine og migræne. Den smertereducerende virkning af amitriptylin er ikke knyttet til midlets antidepressive egenskaber.

Tricykliske antidepressiva har affinitet til muskarine og histamin H1-receptorer i forskellig grad.

Klinisk virkning og sikkerhed

Amitriptylins virkning og sikkerhed er blevet påvist ved behandling af følgende indikationer hos voksne:

- Major depression
- Neuropatiske smerter
- Profylaktisk ved kronisk spændingshovedpine
- Migræneprofylakse

Amitriptylins virkning og sikkerhed er blevet påvist ved behandling af enuresis nocturna hos børn i alderen 6 år og derover (se pkt. 4.1).

De anbefalede doser er angivet i pkt. 4.2. Ved behandling af depression er doser op til 200 mg dagligt og undertiden op til 300 mg dagligt udelukkende blevet anvendt hos svært deprimerede hospitalsindlagte patienter.

De antidepressive og smertestillende virkninger begynder normalt efter 2-4 uger. Den sedative virkning er ikke forsinket.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Filmovertrukne tabletter

Amitriptylin "Abcur" 10 mg filmovertrukne tabletter.

Amitriptylin "Abcur" 25 mg filmovertrukne tabletter.

Oral administration af tabletter resulterer i maksimal serumkoncentration i løbet af ca. 4 timer ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ timer (1,93-7,98 timer)). Efter oral administration af 50 mg er den gennemsnitlige $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ nanogram/ml (10,85-45,70 nanogram/ml) $111,57 \pm 34,64$ nanomol/l (39,06-164,52 nanomol/l). Den gennemsnitlige absolutte orale biotilgængelighed er 53 % ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ (0,219-0,756)).

Amitriptylin "Abcur" 50 mg filmovertrukne tabletter.

Efter oral administration absorberes amitriptylin langsom men fuldstændigt. Grundet den ofte langsomme passage gennem mave-tarm-kanalen nås den maksimale plasmakoncentration først efter 1-5 (-8) timer. Den systemiske biotilgængelighed er omkring 50 % af biotilgængeligheden efter intravenøs injektion.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen (V_d)_β estimeret efter intravenøs administration er 1221 l ± 280 l; interval 769-1702 l (16±3 l/kg).

Plasmaproteinbindingen er omkring 95 %.

Amitriptylin og hovedmetabolitten nortriptylin passerer placentabarrieren.

Amitriptylin og nortriptylin udskilles i små mængder i mælken hos ammende mødre. Mælk/plasma-ratio hos kvinder er cirka 1:1. Den estimerede daglige eksponering (amitriptylin + nortriptylin) for et ammet spædbarn er i gennemsnit 2 % af den tilsvarende materielle vægtrelaterede dosis af amitriptylin (i mg/kg) (se pkt. 4.6).

Biotransformation

In vitro metaboliseringen af amitriptylin foregår hovedsageligt ved demetylering (CYP2C19, CYP3A4) og hydroxylering (CYP2D6) efterfulgt af konjugering med glukuronsyre. Andre involverede isozymer er CYP1A2 og CYP2C9. Metaboliseringen er genstand for genetisk polymorfisme. Den vigtigste aktive metabolit er den sekundære amin nortriptylin.

Nortriptylin er en mere potent hæmmer af noradrenalin- end af serotonin-optagelse, mens amitriptylin hæmmer optagelsen af noradrenalin og serotonin lige godt. Andre metabolitter såsom cis- og trans-10-hydroxyamitriptylin og cis- og trans-10-hydroxynortriptylin har samme profil som nortriptylin, men er betydeligt mindre potente. Demethylnortriptylin og amitriptylin-N-oxid er kun til stede i plasma i meget små mængder. Sidstnævnte er næsten inaktiv. Alle metabolitter er mindre antikolinerge end amitriptylin og nortriptylin. I plasma dominerer mængden af total 10-hydroxynortriptylin, men de fleste metabolitter er konjugerede.

Elimination

Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) af amitriptylin efter oral administration er cirka 25 timer (24,65±6,31 timer; interval 16,49-40,36 timer). Den gennemsnitlige systemiske clearance (Cl_s) er 39,24±10,18 l/time (24,53-53,73 l/time).

Udskillelsen er hovedsageligt med urinen. Den renale elimination af uomdannet amitriptylin er ubetydelig (ca. 2 %).

Steady state plasmakoncentrationen af amitriptylin + nortriptylin nås inden for en uge hos de fleste patienter, og ved *steady state* er der omtrent lige meget amitriptylin og nortriptylin i plasma døgnet rundt efter behandling med konventionelle tabletter 3 gange om dagen.

Ældre patienter

Længere halveringstid og nedsat oral clearance (Cl_o) på grund af langsommere metabolisme er blevet påvist hos ældre patienter.

Nedsat leverfunktion

Nedsat leverfunktion kan reducere hepatisk ekstraktion og resultere i højere plasmakoncentrationer. Der skal derfor udvises forsigtighed ved dosering af disse patienter (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke kinetikken.

Polymorfi

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Plasmakoncentrationerne af amitriptylin og nortriptylin varierer meget fra person til person, og der er ikke etableret nogen simpel sammenhæng med den terapeutiske respons. Den terapeutiske plasmakoncentration ved svær depression er omkring 80-200 nanogram/ml (\approx 280-700 nanomol/l) (for amitriptylin + nortriptylin). Koncentrationer over 300-400 nanogram/ml er forbundet med øget risiko for forstyrrelse i hjertets elektriske aktivitet i form af forlænget QRS-kompleks eller AV-blok.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Amitriptylin hæmmer ionkanaler, som er ansvarlige for kardiell repolarisering (hERG-kanaler), i det øvre mikromolære område ved terapeutiske plasmakoncentrationer. Derfor kan amitriptylin øge risikoen for hjertearytmi (se pkt. 4.4).

Amitriptylins genotoksiske potentiale er blevet undersøgt i forskellige *in vitro* og *in vivo* studier. Selv om disse studier gav delvist modstridende resultater, kan specielt et potentiale for at inducere kromosomafvigelser ikke udelukkes. Der er ikke gennemført langtidsvarende karcinogenicitetsstudier.

Der er ikke observeret teratogene virkninger i reproduktionsstudier hos mus, rotter eller kaniner, som fik amitriptylin oralt i doser på 2-40 mg/kg/dag (op til 13 gange den maksimale anbefalede humane dosis amitriptylin på 150 mg/dag eller 3 mg/kg/dag for en patient på 50 kg). Men litteraturdata antyder en risiko for misdannelser og forsinkelser i ossifikation hos mus, hamstere, rotter og kaniner ved 9-33 gange den maksimalt anbefalede dosis. Der var muligvis en sammenhæng med en virkning på fertiliteten hos rotter, nemlig en lavere drægtighedsrate. Årsagen til indvirkningen på fertilitet kendes ikke.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Lactosemonohydrat
Majsstivelse
Povidon

Magnesiumstearat
Talcum
Polyvinylalkohol
Macrogol
Titandioxid (E171)
Jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

Beholder: 3 år

Blisterpakning: 3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Beholder: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Blister: Opbevares ved temperaturer under 30°C. Blisterkortet skal opbevares i yderkartonen for at beskytte det mod lys.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

HDPE-beholder med PP-låg: 20 og 100 tabletter.

PVC/Al-blister: 20 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Abcur AB
Bergaliden 11
252 23 Helsingborg
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

10 mg: 58715

25 mg: 58716

50 mg: 58717

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

5. april 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

11. juli 2022