

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Amitriptylin Orifarm 10 mg filmdragerade tabletter
Amitriptylin Orifarm 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller amitriptylinhydroklorid motsvarande amitriptylin 10 mg eller 25 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos 44 mg respektive 109 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

10 mg tabletter: gul, rund, bikonvex, filmdragerad tablett utan prägling, diameter 6 mm.

25 mg tabletter: ljusbrun, rund, bikonvex, filmdragerad tablett utan prägling, diameter 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amitriptylin Orifarm är avsett för:

- behandling av egentlig depression hos vuxna
- behandling av neuropatisk smärta hos vuxna
- profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp hos vuxna
- migränprofylax hos vuxna
- behandling av nocturn enures hos barn från 6 år när organisk patologi, inklusive spina bifida och relaterade sjukdomar, har uteslutits och inget svar erhållits från alla andra möjliga icke-farmakologiska och farmakologiska behandlingsformer, däribland spasmolytika och vasopressinbesläktade läkemedel. Detta läkemedel ska endast förskrivas av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av behandling av ihållande enures.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentlig depression

Behandling ska initieras med en låg dos som ökas gradvis samtidigt som det kliniska svaret och tecken på intolerabilitet följs noga.

Vuxna

Initialt 25 mg 2 gånger dagligen (50 mg dagligen). Vid behov kan dosen ökas med 25 mg varannan dag upp till 150 mg dagligen uppdelat på två doser.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

Äldre över 65 år och patienter med kardiovaskulär sjukdom
Initialt 10 mg - 25 mg dagligen.

Dygnsdosen kan höjas upp till 100–150 mg uppdelat på två doser, beroende på den enskilde patientens behandlingssvar och tolerabilitet.

Doser över 100 mg ska användas med försiktighet.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

Pediatrik population

Amitriptylin ska inte ges till barn och ungdomar yngre än 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Den antidepressiva effekten inträder normalt efter 2–4 veckor. Behandling med antidepressiva medel är symtomatisk och ska därför fortsätta under en lämplig tidsperiod, vanligtvis upp till 6 månader efter tillfrisknande, för att förebygga återfall.

Neuropatisk smärta, profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp och profylaktisk behandling av migrän

Patienter ska individuellt titreras till den dos vid vilken adekvat smärtlindring erhålls med tolererbara läkemedelsbiverkningar. I allmänhet ska den lägsta effektiva dosen användas under kortast möjliga tid som krävs för att behandla symtomen.

Vuxna

Rekommenderad dos är 25–75 mg dagligen med intag på kvällen. Doser över 100 mg ska användas med försiktighet.

Initial dos ska vara 10–25 mg på kvällen. Doser kan ökas med 10–25 mg var 3:e–7:e dag utifrån vad som tolereras av patienten.

Dosen kan tas en gång dagligen eller delas upp på två doser. En enskild dos över 75 mg rekommenderas inte.

Den smärtlindrande effekten ses normalt efter 2–4 veckors behandling.

Äldre över 65 år och patienter med kardiovaskulär sjukdom

En startdos på 10–25 mg på kvällen rekommenderas.

Doser över 75 mg ska användas med försiktighet.

Det rekommenderas att inleda behandlingen i det lägre dosintervallet, så som rekommenderas för vuxna. Dosen kan höjas, beroende på den enskilde patientens behandlingssvar och tolerabilitet.

Pediatrik population

Amitriptylin ska inte ges till barn och ungdomar yngre än 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts (se avsnitt 4.4).

Behandlingstid

Neuropatisk smärta

Behandlingen är symtomatisk och ska därför fortsätta under en lämplig tidsperiod. Många patienter kan behöva behandling i flera år. Regelbunden omprövning rekommenderas för att bekräfta att fortsatt behandling fortfarande är lämpligt för patienten.

Profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp och profylaktisk behandling av migrän hos vuxna

Behandling ska fortsätta under en lämplig tidsperiod. Regelbunden omprövning rekommenderas för att bekräfta att fortsatt behandling fortfarande är lämpligt för patienten.

Nocturn enures

Pediatrik population

Rekommenderade doser för:

- barn i åldern 6 till 10 år: 10–20 mg. En lämplig doseringsform ska användas till denna åldersgrupp
- barn från 11 års ålder: 25–50 mg dagligen.

Dosen ska höjas successivt.

Dosen ska administreras 1-1½ timme före sänggående.

Ett EKG ska tas innan behandling med amitriptylin påbörjas, för att utesluta långt QT-syndrom.

Behandlingstid

En behandlingskur ska inte överstiga 3 månader.

Om upprepade behandlingskurer med amitriptylin behövs ska medicineringen ses över var 3:e månad.

När behandlingen sätts ut ska amitriptylin trappas ner gradvis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedel kan ges i vanlig dos till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann dosering och, om möjligt, bestämning av serumkoncentrationen rekommenderas.

Cytokrom P450-hämmare av CYP2D6

Beroende på den enskilde patientens svar bör en lägre dos amitriptylin övervägas vid tillägg av en stark CYP2D6-hämmare (t.ex. bupropion, kinidin, fluoxetin, paroxetin) till amitriptylinbehandlingen (se avsnitt 4.5).

Kända långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller CYP2C19

Dessa patienter kan ha högre plasmakoncentrationer av amitriptylin och dess aktiva metabolit nortriptylin. Överväg 50 % minskning av rekommenderad startdos.

Administreringssätt

Amitriptylin Orifarm är avsedd för oral användning.

Tabletterna ska sväljas med vatten.

Utsättande av behandling

När behandlingen avslutas ska läkemedlet successivt sättas ut under flera veckor.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Alla grader av AV-block eller andra arytmier och koronarinsufficiens.
- Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av amitriptylin och MAO-hämmare kan orsaka serotonergt

syndrom (en kombination av symtom, möjligen omfattande agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi).

- Behandling med amitriptylin kan sättas in 14 dygn efter utsättning av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare och efter minst ett dygn efter utsättning av reversibelt moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dygn efter utsättning av amitriptylin.
- Allvarlig leversjukdom.
- Hos barn yngre än 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtarytmier och allvarlig hypotension uppträder sannolikt vid höga doser. De kan även förekomma hos patienter med redan befintlig hjärtsjukdom vid normal dosering.

Förlängning av QT-intervall

Fall av QT-förlängning och arytmi har rapporterats under perioden efter att läkemedlet lanserats. Försiktighet tillråds hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med icke kompenserad hjärtsvikt, eller hos patienter som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel. Elektrolytrubbning (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) är kända för att vara tillstånd som ökar risken för proarytmi.

Anestetika givet under behandling med tri-/tetracykliska antidepressiva medel kan ge ökad risk för arytmier och hypotension. Om möjligt ska detta läkemedel sättas ut flera dagar före kirurgi. Om akut kirurgi inte kan undvikas, ska narkosläkaren informeras om att patienten får behandling med detta läkemedel.

Stor försiktighet krävs vid administrering av amitriptylin till patienter med hypertyreos eller patienter som får tyreoidhormoner eftersom hjärtarytmier kan utvecklas.

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotension.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med epileptisk sjukdom, urinretention, prostatahypertrofi, hypertyreos, paranoidtillstånd och svår lever- eller hjärt-kärlsjukdom, pylorusstenos och paralytisk ileus.

Hos patienter med det sällsynta tillståndet grund främre kammare och trång kammarvinkel kan attacker av akut glaukom utlösas på grund av pupillvidgning.

Suicid/självordstankar

Depression är associerat med en ökad risk för självmordstankar, självskador och självmord (suicidrelaterade händelser). Denna risk kvarstår tills signifikant förbättring inträtt. Eftersom förbättring kan utebli under de första behandlingsveckorna, eller uppträder ännu senare, bör patienten följas noggrant till dess förbättring sker. Det är en generell klinisk erfarenhet att självmordsrisken kan öka under de tidiga förbättringsfaserna.

Det är känt att patienter som tidigare uppvisat suicidalitet eller patienter med påtagliga självmordstankar innan behandlingen påbörjas har en ökad risk för självmordstankar eller självmordsförsök och bör observeras noga under behandlingen. En meta-analys baserad på placebokontrollerade kliniska prövningar av antidepressiva läkemedel hos vuxna patienter med psykisk störning påvisade en ökad risk för suicidalt beteende under behandling med antidepressiva läkemedel jämfört med placebo hos patienter yngre än 25 år.

Patienter, särskilt högriskpatienter, skall övervakas noga under läkemedelsbehandlingen, i synnerhet under de tidiga faserna av behandlingen och efter dosändringar. Patienter (och deras vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/självordstankar eller andra beteendeförändringar och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppkommer.

Hos patienter med manodepressiv sjukdom kan en förskjutning mot den maniska fasen äga rum. Om patienten hamnar i en manisk fas ska amitriptylin sättas ut.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrering av tricykliska antidepressiva läkemedel inklusive amitriptylin och andra serotonerga läkemedel såsom MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), tramadol eller buprenorfin kan leda till serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med andra serotonerga läkemedel, förutom MAO-hämmare (se avsnitt 4.3), är kliniskt motiverad, rekommenderas noggrann observation av patienten, särskilt vid behandlingsstart och vid dosökningar.

Symtom på serotonergt syndrom kan vara förändrad psykisk status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska dosminskning eller utsättning av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Allvarliga hudbiverkningar

Allvarliga hudbiverkningar (SCARs) inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med behandling med amitriptylin. De flesta av dessa biverkningar inträffade inom 2 till 6 veckor.

Vid förskrivningstillfället ska patienten informeras om tecken och symtom och övervakas noggrant för hudreaktioner.

Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppträder, ska Amitriptylin Orifarm omedelbart sättas ut, behandling med Amitriptylin Orifarm får inte återupptas hos denna patient vid någon tidpunkt och en alternativ behandling ska övervägas (utifrån behov).

Liksom vad som beskrivs för andra psykofarmaka kan amitriptylin ge förändrat insulin- och glukosvar vilket gör att diabetesbehandling måste justeras hos diabetespatienter; dessutom kan den depressiva sjukdomen i sig påverka patientens glukosbalans.

Hyperpyrexia har rapporterats när tricykliska antidepressiva läkemedel givits tillsammans med antikolinergika eller neuroleptika, speciellt vid varm väderlek.

Efter långvarig användning kan utsättningssymptom som huvudvärk, allmän sjukdomskänsla, insomni och lättretlighet uppträda vid plötsligt utsättande.

Amitriptylin ska användas med försiktighet hos patienter som tar SSRI (se avsnitt 4.2 och 4.5).

Nocturn enures

Ett EKG bör göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom. Amitriptylin mot enures ska inte ges i kombination med antikolinergika. Självordstankar och suicidalt beteende kan också uppträda i den tidiga fasen av behandling med antidepressiva läkemedel mot andra sjukdomar än depression. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med enures.

Pediatrik population

Säkerhetsdata från långtidsanvändning hos barn och ungdomar vad gäller tillväxt, mognad samt kognitiv och beteendeutveckling är inte tillgängliga (se avsnitt 4.2).

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential för amitriptylin att påverka andra läkemedel

Kontraindicerade kombinationer

MAO-hämmare (både icke-selektiva och selektiva A (moklobemid) och B (selegilin) - risk för serotonergt syndrom (se avsnitt 4.3)).

Kombinationer som inte rekommenderas

Sympatomimetika: Amitriptylin kan förstärka de kardiovaskulära effekterna av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin (t.ex. som beståndsdel i lokal och generell anestesi och perorala avsvällande medel (medel vid nässjukdomar)).

Adrenerga neuronblockerare: Tricykliska antidepressiva läkemedel kan motverka den blodtryckssänkande effekten av centralt verkande antihypertensiva medel såsom guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin och metyldopa. Det är tillrådligt att se över all antihypertensiv behandling under behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel.

Antikolinergika: Tricykliska antidepressiva läkemedel kan förstärka effekten av dessa läkemedel i ögat, centrala nervsystemet, tarm och urinblåsa. Samtidig användning av dessa ska undvikas på grund av den ökade risken för paralytisk ileus, hyperpyrexia, mm.

Läkemedel som ger förlängt QT-intervall däribland antiarytmika såsom kinidin, antihistaminerna astemizol och terfenadin, vissa antipsykotiska medel (särskilt pimozid och sertindol), cisaprid, halofantrin och sotalol, kan ge ökad risk för ventrikulärytmi vid samtidigt behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av amitriptylin och metadon på grund av en möjlig additiv effekt på QT-intervallet och ökad risk för allvarliga kardiovaskulära effekter. Försiktighet rekommenderas även vid samtidig administrering av amitriptylin och diuretika som framkallar hypokalemi (t.ex. furosemid).

Tioridazin: Samtidig administrering av amitriptylin och tioridazin (CYP2D6-substrat) ska undvikas på grund av hämning av tioridazinmetabolism och följaktligen ökad risk för hjärtbiverkningar.

Tramadol: Samtidig användning av tramadol (ett CYP2D6-substrat) och tricykliska antidepressiva läkemedel (TCA) såsom amitriptylin ökar risken för kramper och serotonergt syndrom. Denna kombination kan dessutom hämma metabolismen av tramadol till den aktiva metaboliten.

Antimykotika såsom flukonazol (CYP2C9-hämmare) och terbinafin (CYP2D6-hämmare) har observerats öka serumkoncentrationer av amitriptylin och nortriptylin och åtföljande toxicitet. Synkope och torsade de pointes har förekommit.

Kombinationer som kräver försiktighet

Serotonerga läkemedel såsom buprenorfin, eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

CNS-depressiva medel: Amitriptylin kan förstärka den lugnande effekten av alkohol, barbiturater och andra CNS-depressiva medel.

Potential för andra läkemedel att påverka amitriptylin

Tricykliska antidepressiva medel (TCA) bl.a. amitriptylin metaboliseras främst av cytochrom P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP2C19 i levern, vilka är polymorfa i populationen. Andra isoenzymer involverade i metabolismen av amitriptylin är CYP3A4, CYP1A2 och CYP2C9.

CYP2D6-hämmare: Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en uttalad ökning i plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva medel vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är starkt CYP2D6-hämmande. Dosjustering av amitriptylin kan vara

nödvärdigt (se avsnitt 4.2). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av amitriptylin med duloxetin, som är en måttlig CYP2D6-hämmare.

Andra cytokrom P450-hämmare: Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil) kan öka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och åtföljande toxicitet.

Isoenzymerna CYP3A4 och CYP1A2 metaboliserar amitriptylin i mindre utsträckning. Fluvoxamin (stark CYP1A2-hämmare) har dock visas öka plasmakoncentrationer av amitriptylin och denna kombination ska undvikas. Kliniskt relevanta interaktioner kan förväntas vid samtidig användning av amitriptylin och starka CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itrakonazol och ritonavir.

Tricykliska antidepressiva läkemedel och neuroleptika orsakar ömsesidig hämning av varandras metabolism. Detta kan leda till en sänkt kramptröskel och krampanfall. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av dessa läkemedel.

Cytokrom P450-inducerare: Rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan orsaka ökad metabolism av tricykliska antidepressiva läkemedel, vilket kan resultera i sänkta plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och reducerat antidepressivt svar.

I närvaro av etanol ökade plasmakoncentrationer av fritt amitriptylin och nortriptylinkoncentrationer.

Natriumvalproat och valpromid kan öka amitriptylinkoncentrationen i plasma. Klinisk övervakning rekommenderas därför.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering för amitriptylin under graviditet. Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

Amitriptylin rekommenderas inte under graviditet, såvida det inte är absolut nödvändigt, och endast efter noggrann analys av risk/nytta.

Under kronisk användning och efter administrering under de sista graviditetsveckorna kan neonatala utsättningssymtom förekomma. Detta kan omfatta lättretlighet, hypertonus, tremor, oregelbunden andning, svårt att amma, högljudd gråt och eventuellt antikolinerga symtom (urinretention, förstoppning).

Amning

Amitriptylin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölk (motsvarande 0,6-1 % av den maternella dosen). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med detta läkemedel en efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Amitriptylin minskade dräktighetsfrekvensen hos råttor (se avsnitt 5.3).

Det finns inga data tillgängliga avseende effekten av amitriptylin på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amitriptylin är ett lugnande läkemedel.

Patienter som ordinerats psykofarmaka kan förväntas uppleva nedsatt uppmärksamhet och koncentrationsförmåga och ska varnas om att detta kan påverka deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Dessa biverkningar kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Amitriptylin kan orsaka biverkningar liknande de från andra tricykliska antidepressiva läkemedel. Vissa av nedanstående biverkningar t.ex. huvudvärk, tremor, uppmärksamhetsstörning, förstoppning och nedsatt libido kan även vara symtom på depression och avtar vanligtvis när det depressiva tillståndet förbättras.

Allvarliga hudbiverkningar (SCARs), inklusive läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), har rapporterats i association med amitriptylin (se avsnitt 4.4)

Lista över biverkningar presenteras i tabellen

I nedanstående lista används följande konvention: MedDRA organklass / föredragen term
 Mycket vanliga (> 1/10); Vanliga (> 1/100 till < 1/10); Mindre vanliga (> 1/1000 till < 1/100);
 Sällsynta (> 1/10 000 till < 1/1000); Mycket sällsynta (<1/10 000); Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmargssuppression, agranulocytos, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Minskad aptit
	Ingen känd frekvens	Anorexi, hypoglykemi, hyperglykemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Aggression
	Vanliga	Förvirringstillstånd, nedsatt libido, agitation
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, sömnlöshet, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucination, självmordstankar eller -beteende*
	Ingen känd frekvens	Paranoia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, tremor, yrsel, huvudvärk, sömnhet, talstörning (dysartri)
	Vanliga	Uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, parestesi, ataxi
	Mindre vanliga	Krampanfall
	Mycket sällsynta	Akatisi, polyneuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidala symtom, serotonergt syndrom**
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsrubbingar
	Vanliga	Mydriasis
	Mycket sällsynta	Akut glaukom
	Ingen känd frekvens	Torra ögon
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer, takykardi
	Vanliga	AV-block, grenblock
	Mindre vanliga	Syncopé, förvärrad hjärtvikt
	Sällsynta	Arytmier
	Mycket sällsynta	Kardiomyopati, torsades de pointes

MedDRA organklass	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Myokardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypertermi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Nästappa
	Mycket sällsynta	Allergisk inflammation i lungblåsor och lungvävnad (alveolit respektive Löfflers syndrom)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, förstoppning, illamående
	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Förstorad salivkörtel, paralytisk ileus
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus
	Mindre vanliga	Nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom)
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda, ansiktsödem
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitetsreaktion
	Ingen känd frekvens	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Njurar och urinvägar	Vanliga	Miktionstörningar
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, törst
	Sällsynta	Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktökning
	Vanliga	EKG-förändringar, QT-förlängning, förlängt QRS-komplex, hyponatremi
	Mindre vanliga	Förhöjt intraokulärt tryck
	Sällsynta	Viktminskning, avvikande leverfunktionsprover, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda transaminaser

*Fall av självmordstankar eller suicidalt beteende har rapporterats under behandling med amitriptylin eller direkt efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

**Denna biverkning har rapporterats för serotonerga läkemedel såsom den terapeutiska klassen av tricykliska antidepressiva medel (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Epidemiologiska studier som främst har utförts på patienter som är 50 år och äldre, visar en ökad risk för benfraktur hos patienter som behandlas med SSRI och TCA. Mekanismen som leder till denna risk är okänd.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Antikolinerga symtom: Mydriasis, takykardi, urinretention, torra slemhinnor, minskad peristaltik. Kramper. Feber. Plötsligt insättande CNS-depression. Sänkt medvetandegrad som övergår i medvetslöshet. Andningsdepression.

Hjärtsymtom: Arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotension, kardiogen chock. Metabol acidosis, hypokalemi, hyponatremi. Fynd av Brugadas syndrom och EKG med Brugadamönster vid överdosering av amitriptylin har rapporterats i litteraturen och genom övervakningen efter läkemedlets introduktion på marknaden.

Intag av 750 mg eller mer av en vuxen kan resultera i allvarlig toxicitet. Effekterna vid överdosering kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och annan psykofarmaka. De individuella variationerna vid överdosering är stora. Överdoser av amitriptylin hos barn kan få allvarliga konsekvenser. Barn är särskilt känsliga för koma, hjärttoxicitet, andningsdepression, krampanfall, hyponatremi, letargi, sinustakykardi, dåsigheit, illamående, kräkningar och hyperglykemi.

Under uppvaknande möjligen ny förvirring, agitation, hallucinationer och ataxi.

BEHANDLING	
1.	Intagning på sjukhus (intensivvårdsavdelning) vid behov. Behandling är symtomatisk och understödande.
2.	Bedöm och behandla luftvägar, andning och cirkulation vid indikation. Säkerställ en intravenös infart. Noggrann övervakning även i till synes okomplicerade fall.
3.	Undersök kliniska tecken. Kontrollera urea och elektrolyter – var uppmärksam på lågt kalium och övervaka urinproduktion. Kontrollera arteriella blodgaser – var uppmärksam på acidosis. Gör en EKG-undersökning – var uppmärksam på QRS > 0,16 sekunder.
4.	Ge inte flumazenil för att upphäva bensodiazepintoxicitet vid överdosering av flera läkemedel.
5.	Överväg ventrikeltömning endast om inom timme efter en potentiellt dödlig överdos.
6.	Ge 50 g kol om inom en timme efter intag.
7.	Öppna luftvägar upprätthålls med intubation vid indikation. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis: <ul style="list-style-type: none">- Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier- Cirkulationssvikt- Hypotension

	- Hypertermi - Konvulsioner - Metabol acidosis
8.	Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.
9.	Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
10.	Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en längre tid.
11.	Eftersom överdosering ofta är avsiktlig kan andra typer självmordsförsök på andra sätt förekomma under återhämtningsfasen. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med denna läkemedelsgrupp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidepressiva medel, icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare
ATC-kod: N06AA09

Verkningsmekanism

Amitriptylin är ett tricykliskt antidepressivt läkemedel och ett analgetikum. Det har uttalade antikolinerga och lugnande egenskaper. Det hämmar återupptaget och således inaktiveringen av noradrenalin och serotonin vid nervterminaler. Hämmningen av återupptaget av dessa monoaminerga signalsubstanser förstärker deras verkan i hjärnan. Detta verkar ha samband med den antidepressiva verkan.

Verkningsmekanismen omfattar även jonkanalblockerande effekter på natrium-, kalium- och NMDA-kanaler på både centrala och perifera nivåer. Effekterna av noradrenalin, natrium och NMDA är mekanismer som konstaterats vara involverade i upprätthållandet av neuropatisk smärta, förebyggande av kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax. Amitriptylins smärtlindrande effekt är inte kopplad till dess antidepressiva egenskaper.

Tricykliska antidepressiva läkemedel har affinitet för muskarinreceptorer och histamin H1-receptorer i varierande utsträckning.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för amitriptylin har påvisats vid behandling av följande indikationer hos vuxna:

- Egentlig depression
- Neuropatisk smärta
- Profylax av kronisk huvudvärk av spänningstyp
- Migränprofylax

Effekt och säkerhet för amitriptylin har påvisats för behandling av nocturn enures hos barn från 6 år och upp (se avsnitt 4.1).

Rekommenderade doser anges i avsnitt 4.2. För behandling av depression har doser på upp till 200mg dagligen och, i enstaka fall, upp till 300 mg dagligen använts till svårt deprimerade patienter på sjukhus.

Den antidepressiva och analgetiska effekten inträder normalt efter 2-4 veckor. Den lugnande effekten är inte fördröjd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Oral administrering av tabletter resulterade i maximala serumkoncentrationer efter cirka 4 timmar. ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ timmar, intervall 1,93 - 7,98 timmar). Efter peroral administrering av 50 mg är genomsnittligt $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; intervall 10,85 - 45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l);

intervall 39,06-164,52 nmol/l). Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet är 53 % ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; intervall 0,219-0,756).

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_β beräknad efter intravenös administrering är 1221 l ± 280 l; intervall 769-1702 l (16 ± 3 l/kg). Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 95 %. Amitriptylin och den huvudsakliga metaboliten nortriptylin passerar placentabarriären.

Små mängder amitriptylin och nortriptylin utsöndras i bröstmjölk hos ammande mödrar. Förhållandet mjölkkoncentrationer/plasmakoncentrationer hos kvinnor är cirka 1:1. Den uppskattade dagliga exponeringen för spädbarn (amitriptylin + nortriptylin) är i genomsnitt 2 % av de motsvarande maternella viktrelaterade amitriptylindoserna (i mg/kg) (se avsnitt 4.6).

Metabolism

In vitro fortskrider metabolism av amitriptylin främst genom demetylering (CYP2C19, CYP3A4) och hydroxylering (CYP2D6) följt av konjugering med glukuronsyra. Andra inblandade isoenzymer är CYP1A2 och CYP2C9. Metabolismen är föremål för genetisk polymorfism. Den huvudsakliga metaboliten är den sekundära aminen, nortriptylin.

Nortriptylin är en starkare hämmare av noradrenalin än serotoninupptag, medan amitriptylin hämmar upptaget av noradrenalin och serotonin i lika stor utsträckning. Andra metaboliter såsom cis- och trans-10-hydroxiamitriptylin och cis- och trans-10-hydroxinoradrenalin har samma profil som nortriptylin men är avsevärt svagare. Endast mycket små mängder demetylnortriptylin och amitriptylin N-oxid finns i plasma, den sistnämnda är nästan inaktiv. Alla metaboliter har svagare antikolinergisk verkan än amitriptylin och nortriptylin. I plasma dominerar mängden av totalt 10-hydroxinortriptylin men de flesta metaboliter är konjugerade.

Eliminering

Halveringstiden ($t_{1/2}$)_β för amitriptylin efter peroral administrering är cirka 25 timmar (24,65 ± 6,31 timmar; intervall 16,49-40,36 timmar). Genomsnittlig systemisk clearance (Cl_s) är 39,24 ± 10,18 l/tim, intervall 24,53 - 53,73 l/tim.

Utsöndring sker främst via urinen. Renal utsöndring av oförändrat amitriptylin är obetydlig (cirka 2 %).

Steady state plasmakoncentrationer av amitriptylin + nortriptylin uppnås inom en vecka för de flesta patienter och i steady state i plasman finns ungefär lika stora mängder amitriptylin som nortriptylin dygnet runt efter behandling med konventionella tabletter 3 gånger dagligen.

Äldre

Längre halveringstider och minskade orala clearance-värden (Cl_o) har påvisats hos äldre patienter på grund av minskad metabolism.

Nedsatt leverfunktion

Försämrad leverfunktion kan minska extraktion i levern och orsaka högre plasmakoncentrationer och försiktighet ska iaktas vid behandling av dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har ingen inverkan på kinetiken.

Polymorfism

Metabolismen är föremål för genetisk polymorfism (CYP2D6 och CYP2C19) (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Plasmakoncentrationer av amitriptylin och nortriptylin varierar starkt mellan individer och ingen enkel korrelation med terapeutiskt svar har fastställts.

Terapeutiska plasmakoncentrationer vid egentlig depression är runt 80–200 ng/ml (\approx 280–700 nmol/l) (för amitriptylin + nortriptylin). Nivåer över 300–400 ng/ml förknippas med en ökad risk för retledningsstörningar manifesterat som förlängt QRT-komplex eller AV-block.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Amitriptylin hämmar jonkanalerna som ansvarar för hjärtats repolarisering (hERG-kanaler) vid koncentrationer i det övre mikromolära intervallet av terapeutiska plasmakoncentrationer. Amitriptylin kan därmed öka risken för hjärtarytmi (se avsnitt 4.4).

Den genotoxiska potentialen hos amitriptylin har undersökts i diverse studier *in vitro* och *in vivo*. Även om delvis motstridiga resultat framkommit i dessa undersökningar kan en särskild potential att inducera kromosomaberrationer inte uteslutas. Långtidsstudier avseende karcinogenicitet har inte utförts.

I studier avseende reproduktion sågs inga teratogena effekter i möss, råttor eller kaniner när amitriptylin gavs oralt i doser på 2-40 mg/dag (upp till 13 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen till människa på 150 mg/dag eller 3 mg/kg/dag för en patient som väger 50 kg). Data i litteraturen har tyder dock på en risk för missbildningar och fördröjd ossifikation hos möss, hamstrar, råttor och kaniner vid doser 9-33 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen. Ett möjligt samband med en effekt på fertilitet hos råttor förelåg, nämligen en lägre dräktighetsfrekvens. Orsaken till effekten på fertilitet är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos, vattenfri
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Natriumstärkelseglykolat
Talk (E553b)
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering:

Amitriptylin Orifarm 10 mg:
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Talk (E553b)

Amitriptylin Orifarm 25 mg:
Hypromellos (E464)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Talk (E553b)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Amitriptylin Orifarm 10 mg

PVC/Al/PE/PVdC-blister: 90 och 100 tabletter.

Amitriptylin Orifarm 25 mg

PVC/Al/PE/PVdC-blister: 50, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10 mg: 56377

25 mg: 56378

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2018-04-09

Datum för förnyat godkännande: 2023-02-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-12-03