

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amitriptylin Abcur 10 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amitriptylin Abcur 25 mg kalvopäällysteiset tabletit  
Amitriptylin Abcur 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää:

amitriptyliinihydrokloridia määrän, joka vastaa 10 mg, 25 mg tai 50 mg amitriptyliiniä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti 96 mg, 79 mg tai 158 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

10 mg:n tabletti: haalean vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, tabletin koko 7 x 3,4 mm.

25 mg:n tabletti: vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, tabletin koko 7 x 3,4 mm.

50 mg:n tabletti: rusehtavan vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa ei ole merkintöjä, tabletin koko 9 x 4,4 mm.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Amitriptylin Abcur on tarkoitettu:

- vaikea-asteisen masennuksen hoitoon aikuisilla
- neuropaattisen kivun hoitoon aikuisilla
- kroonisen jännityspäänsärlyn estohoitoon aikuisilla
- migreenin estohoitoon aikuisilla
- yökastelun hoitoon 6-vuotiailla ja vanhemmilla lapsilla, kun orgaaninen patologia (mukaan lukien spina bifida ja siihen liittyvät tilat) on poissuljettu ja muilla lääkkeettömällä ja lääkehoidoilla (mukaan lukien antispasmodiset ja vasopressiiniytyypiset valmisteet) ei ole saatu vastetta. Vain sellaisen terveydenhuollon ammattilaisen, jolla on erikoisosaamista pitkäkestoisen yökastelun hallinnassa, pitäisi määrätä tätä lääkevalmistetta.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Kaikkia annosteluohjeita ei voida saavuttaa kaikilla lääkemuoilla/vahvuuksilla. Sopiva lääkemuohto/vahvuus on valittava aloitusannoksille ja kaikille myöhemmille annoksen lisäyksille.

### Vaikea-asteinen masennus

Lääkitys pitää aloittaa pienellä annoksella, jota nostetaan asteittain huomioiden kliininen vaste ja mahdolliset merkit siitä, ettei lääkevalmistetta siedetä.

#### *Aikuiset*

Aloitusannos 25 mg kahdesti vuorokaudessa (50 mg vuorokaudessa). Jos tarpeen, vuorokausiannosta voidaan suurentaa 25 mg:lla joka toinen päivä aina 150 mg:aan asti kahteen annokseen jaettuna.

Ylläpitoannos on pienin tehokas hoitoannos.

#### *Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus*

Aloitusannos 10–25 mg vuorokaudessa.

Vuorokausiannos voidaan nostaa 100–150 mg:aan kahteen annokseen jaettuna riippuen yksittäisen potilaan vasteesta ja hoidon siedettävyydestä.

Yli 100 mg:n annoksia pitää käyttää varoen.

Ylläpitoannos on pienin tehokas hoitoannos.

#### *Pediatriset potilaat*

Amitriptyliiniä ei pidä käyttää lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon, koska pitkäaikaisen käytön turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

#### *Hoidon kesto*

Masennuslääkkeen vaikutus ilmenee yleensä 2–4 viikon jälkeen. Masennuslääkehoito on oireenmukaista ja sitä pitää siksi jatkaa soveltuvan ajanjakson ajan, tavallisesti enintään kuusi kuukautta toipumisen jälkeen, uusiutumisen estämiseksi.

### Neuropaattinen kipu, kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisevä hoito ja migreenin ennaltaehkäisevä hoito

Potilaan annos titrataan yksilöllisesti siten, että saavutetaan riittävä analgesia ja että haittavaikutukset ovat siedettäviä. Yleisesti ottaen, oireiden hoitamiseksi pitää käyttää pienintä tehokasta annosta lyhyimmän tarvittavan ajan.

#### *Aikuiset*

Suosittelut annokset ovat 25–75 mg vuorokaudessa iltaisin. Yli 100 mg:n annoksia on käytettävä varoen.

Alkuannos on 10–25 mg iltaisin. Annosta voidaan nostaa 10–25 mg:lla 3–7 päivän välein lääkkeen siedettävyyden mukaan.

Annos voidaan ottaa kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen. Yli 75 mg:n kerta-annosta ei suositella.

Analgeettinen vaikutus havaitaan yleensä 2–4 viikon hoidon jälkeen.

#### *Yli 65-vuotiaat iäkkäät potilaat ja potilaat, joilla on sydän- ja verisuonisairaus*

Suositteluaan aloitusannosta 10–25 mg iltaisin.

Yli 75 mg:n annoksia pitää käyttää varoen.

Yleisesti suositellaan hoidon aloittamista aikuisille suositellun annosalueen pienemmillä annoksilla. Vuorokausiannosta voidaan nostaa riippuen yksittäisen potilaan vasteesta ja lääkevalmisteen siedettävyydestä.

#### *Pediatriset potilaat*

Amitriptyliiniä ei pidä käyttää lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoitoon, koska turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4).

#### *Hoidon kesto*

##### *Neuropaattinen kipu*

Hoito on oireenmukaista ja sitä jatketaan soveltuvan ajanjakson ajan. Monilla potilailla hoitoa voidaan tarvita useiden vuosien ajan. Tasaisin aikavälein tapahtuvaa uudelleen arviointia suositellaan sen vahvistamiseksi, että hoidon jatkaminen on yhä asianmukaista potilaalle.

#### *Kroonisen jännityspäänsäryn ennaltaehkäisevä hoito ja migreenin ennaltaehkäisevä hoito aikuisilla*

Hoitoa jatketaan soveltuvan ajanjakson ajan. Tasaisin aikavälein tapahtuvaa uudelleen arviointia suositellaan sen vahvistamiseksi, että hoidon jatkaminen on yhä asianmukaista potilaalle.

#### Yökastelu

#### *Pediatriset potilaat*

Suosittelut annokset:

- 6–10-vuotiaille lapsille: 10 mg–20 mg. Tälle ikäryhmälle on käytettävä sopivampaa annosmuotoa.
- 11-vuotiaat ja vanhemmat lapset: 25 mg–50 mg vuorokaudessa

Annosta pitää nostaa asteittain.

Annos annetaan 1–1½ tuntia ennen nukkumaanmenoa.

EKG pitää tehdä ennen amitriptyliinihoidon aloittamista pitkän QT-oireyhtymän poissulkemiseksi.

Hoitojakson pituus ei saa ylittää kolmea kuukautta.

Jos toistuvat amitriptyliinikuurit ovat tarpeen, lääkehoito pitää tarkistaa kolmen kuukauden välein.

Kun hoito lopetetaan, amitriptyliinin käyttö pitää lopettaa vähitellen.

#### Erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tätä lääkevalmistetta voidaan antaa tavallisina annoksina potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

##### *Maksan vajaatoiminta*

Varovaista annostusta ja, jos mahdollista, pitoisuuksien seerumissa määrittelyä suositellaan.

##### *Sytokromi P450 CYP2D6:n estäjät*

Riippuen yksittäisen potilaan vasteesta pienempää amitriptyliiniannosta on harkittava, jos amitriptyliinihoitoon lisätään voimakas CYP2D6:n estäjä (esim. bupropioni, kinidiini, fluoksetiini, paroksetiini) (ks. kohta 4.5).

### *Tunnetut hitaat CYP2D6- tai CYP2C19-metaboloijat*

Tällaisilla potilailla voi olla kohonneita amitriptyliinin ja sen aktiivisen metaboliitin nortriptyliinin pitoisuuksia plasmassa. Harkitse suositellun aloitusannoksen pienentämistä 50 %:lla.

### Antotapa

Amitriptyliin Abcur on tarkoitettu otettavaksi suun kautta.

Tabletit pitää niellä veden kanssa.

### Hoidon lopettaminen

Kun hoito lopetetaan, annosta pitää pienentää vähitellen useiden viikkojen aikana.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hiljattainen sydäninfarkti tai minkä tahansa asteinen sydänkatkos tai sydämen rytmihäiriöt ja sepelvaltimon vajaatoiminta.

Samanaikainen hoito MAOI-valmisteilla (monoamiinioksidaasin estäjät) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Samanaikainen hoito amitriptyliinillä ja MAOI-valmisteilla voi aiheuttaa serotoniinisyndroomaa (yhdistelmä oireita, joka voi sisältää kiihtymystä, sekavuutta, vapinaa, myoklonuksen ja hypertermiaa).

Amitriptyliinihoito voidaan aloittaa 14 vuorokautta sen jälkeen kun hoito irreversiibeileillä, epäselektiivisillä MAOI-valmisteilla on lopetettu, ja vähintään yksi vuorokausi sen jälkeen kun hoito reversiibelillä moklobemidilla on lopetettu. Hoito MAO:n estäjällä voidaan aloittaa 14 vuorokautta amitriptyliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Vaikea-asteinen maksasairaus.

Alle 6-vuotiailla lapsilla.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Suuria annoksia käytettäessä sydämen rytmihäiriöt ja vaikea hypotensio ovat todennäköisiä. Oireita voi myös esiintyä tavanomaista annosta ottavilla potilailla, joilla on ennestään sydänsairaus.

### QT-ajan pidentyminen

Myyntiluvan saamisen jälkeisenä aikana on raportoitu QT-ajan pidentymistä ja sydämen rytmihäiriöitä.

Varovaisuutta suositellaan, jos amitriptyliiniä annetaan potilaille, joilla on merkittävä bradykardia, kompensoimaton sydämen vajaatoiminta tai jotka ottavat QT-aikaa pidentäviä lääkkeitä.

Elektrolyyttihäiriöiden (hypokalemia, hyperkalemia, hypomagnesemia) tiedetään olevan tiloja, jotka suurentavat rytmihäiriöiden riskiä.

Tri/tetrasyklisten masennuslääkehoitojen yhteydessä annetut anestesia-aineet voivat lisätä rytmihäiriöiden ja hypotension riskiä. Jos mahdollista, keskeytä tämän lääkevalmisteen käyttö useita päiviä ennen leikkausta. Jos hätäleikkausta ei voida välttää, anestesiologille pitää kertoa potilaan hoidosta amitriptyliinillä.

Annettaessa amitriptyliiniä hypertyreosipotilaille tai kilpirauhaslääkitystä saaville potilaille pitää olla hyvin varovainen, sillä sydämen rytmihäiriöt ovat mahdollisia.

lääkkäät potilaat ovat erityisen alttiita ortostaattiselle hypotensiolle.

Tätä lääkevalmistetta pitää käyttää varoen sellaisille potilaille, joilla on kouristustauteja, virtsaumpi, eturauhasen liikakasvu, hypertyreosi, vainoharhaisia oireita, pitkälle edennyt maksasairaus tai sydän- ja verisuonitauti, mahaportin ahtauma tai suolen lamaantuminen.

Potilailla, joilla on silmässä harvinainen, matala etukammio ja kapea kammiokulma, voi esiintyä akuuttia glaukoomaa pupillin laajentumisen takia.

#### Itsemurha/itsemurha-ajatukset

Masennukseen liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten, itsetuhoisen käytöksen ja itsemurhan riski (itsemurhaan liittyvät tapahtumat). Tämä riski säilyy, kunnes itse tilassa tapahtuu merkittävää parantumista. Koska parantumista ei välttämättä tapahdu hoidon ensimmäisten viikkojen aikana tai pitempänä aikana, potilaita on seurattava tarkasti, kunnes parantumista tapahtuu. Yleisen kliinisen kokemuksen perusteella itsemurhan riski saattaa kasvaa parantumisen alkuvaiheessa.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut itsemurhaan liittyviä tapahtumia tai joilla on merkittävästi itsemurha-ajatuksia ennen hoidon alkua, tiedetään olevan suurempi itsemurha-ajatusten tai itsemurhayritysten riski, ja heitä pitää seurata huolellisesti hoidon aikana. Lumelääkekontrolloitujen, psyykkisistä häiriöistä kärsivillä aikuisilla potilailla tehtyjen masennuslääkkeiden kliinisten tutkimusten meta-analyysi osoitti itsemurhakäytöksen kasvaneen riskin masennuslääkkeillä lumelääkkeeseen verrattuna alle 25-vuotiailla potilailla.

Potilaiden ja erityisesti suuren riskin potilaiden huolellisen seurannan pitää liittyä läikehoitoon, erityisesti hoidon alkuvaiheessa ja annosmuutosten yhteydessä. Potilaille (ja heidän hoitajilleen) on kerrottava tarpeesta pitää silmällä mahdollista kliinistä pahentumista, itsemurhaan liittyvää käytöstä tai itsemurha-ajatuksia ja epätavallisia käytösmuutoksia. Näiden oireiden esiintyessä lääketieteellistä apua pitää hakea välittömästi.

Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla maaninen vaihe voi aktivoitua. Jos potilas siirtyy maaniseen vaiheeseen, amitriptyliinin käyttö on lopetettava.

Kuten on havaittu muiden psykotrooppisten lääkkeiden käytön yhteydessä, amitriptyliini saattaa muuttaa insuliini- ja glukoosivasteita, mikä voi vaatia hoitomuutoksia diabetespotilailla. Lisäksi masennus itsessään voi vaikuttaa potilaan glukoositasapainoon.

Trisyklisten masennuslääkkeiden käytön yhteydessä on raportoitu hyvin korkeaa kuumetta, kun niitä käytetään yhdessä antikolinergisten tai neuroleptisten lääkkeiden kanssa, erityisesti sään ollessa kuuma.

Pitkäaikaisen käytön jälkeen hoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa vieroitusoireita, kuten päänsärkyä, huonoa oloa, unettomuutta ja ärtymystä.

Amitriptyliiniä pitää käyttää varoen potilailla, jotka saavat SSRI-hoitoa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

#### Yökastelu

EKG-tutkimus tehdään ennen amitriptyliinihoidon aloittamista pitkän QT-oireyhtymän poissulkemiseksi. Amitriptyliiniä yökastelun hoidossa ei saa yhdistää antikolinergisiin lääkkeisiin. Hoidon alkuvaiheessa itsemurha-ajatuksia ja -käytöstä voi esiintyä käytettäessä masennuslääkkeitä, myös hoidettaessa muita vaivoja kuin masennusta. Tästä syystä yökastelusta kärsivien potilaiden hoidon yhteydessä täytyy noudattaa samoja varotoimia kuin masennuspotilaiden hoidossa.

### Pediatriset potilaat

Pitkäkestoisia turvallisuustietoja käytöstä lapsilla ja nuorilla liittyen kasvuun, kypsymiseen sekä kognition ja käytöksen kehittymiseen ei ole saatavilla (ks. kohta 4.2).

### Apuaineet

Tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Amitriptyliinin mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa**

#### Vasta-aiheiset yhdistelmät

*MAO:n estäjien kanssa (ei-selektiiviset sekä MAO A -selektiiviset (moklobemidi) ja MAO B -selektiiviset (selegiliini))* - “serotoniinisyndrooman” riski (ks. kohta 4.3).

#### Yhdistelmät, joita ei suositella

*Sympatomimeettiset aineet:* Amitriptyliini voi voimistaa adrenaliinin, efedriinin, isoprenaliinin, noradrenaliinin, fenyylicfriinin ja fenyylipropanolamiinin kardiovaskulaarisia vaikutuksia. Näitä lääkkeitä on esim. paikallispuudutteissa ja yleisanestesiassa käytettävissä sekä nenän tukkoisuutta vähentävissä lääkkeissä.

*Adrenergisten neuronien salpaajat:* Trisykliset masennuslääkkeet voivat tehdä tehottomiksi keskushermoston kautta toimivien verenpainelääkkeiden, kuten guanetidiinin, betanidiinin, reserpiinin, klonidiinin ja metyyliidopan, vaikutuksia. Kaiken verenpainelääkityksen tarkistamista suositellaan trisyklisillä masennuslääkkeillä tapahtuvan hoidon aikana.

*Antikolinergit:* Trisykliset masennuslääkkeet voivat voimistaa näiden lääkkeiden vaikutuksia silmään, keskushermostoon, suolistoon ja virtsarakkoon. Näiden lääkkeiden yhteiskäyttöä on vältettävä suolen lamaantumisen, hyperpyreksian jne. kasvaneen riskin takia.

*QT-aikaa pidentävät lääkkeet,* mukaan lukien rytmihäiriölääkkeet kuten kinidiini, antihistamiinit astemitsoli ja terfenadiini, jotkin psykoosilääkkeet (erityisesti pimotsidi ja sertindoli), sisapridi, halofantriini ja sotaloli, voivat nostaa kammioarytmian riskiä, jos niitä käytetään yhtaikaa trisyklisten masennuslääkkeiden kanssa.

Ole varovainen amitriptyliinin ja metadonin yhteiskäytön yhteydessä additiivisten QT-ajaan kohdistuvien vaikutusten sekä vakavien sydänvaikutusten kasvaneen riskin takia.

Varovaisuuteen kehoitetaan myös amitriptyliinin ja hypokalemiaa aiheuttavien diureettien (esim. furosemiidi) yhteiskäytön aikana.

*Tioridatsiini:* Amitriptyliinin ja tioridatsiinin (CYP2D6:n substraatti) yhteiskäyttöä pitää välttää tioridatsiinin aineenvaihdunnan estymisen ja tästä aiheutuvan sydämeen liittyvien haittavaikutusten kasvaneen riskin takia.

*Tramadoli:* Tramadol (CYP2D6:n substraatti) ja amitriptyliinin kaltaisten trisyklisten masennuslääkkeiden (TCA) yhteiskäyttö lisää kouristuskohtausten ja serotoniinisyndrooman riskiä. Lisäksi yhteiskäyttö voi estää tramadolin metaboloitumista aktiiviseksi metaboliitiksi ja täten nostaa tramadolipitoisuuksia, mikä voi lisätä opioidin toksisuutta.

*Sieni-infektiolääkkeet*, kuten flukonatsoli ja terbinafiini, nostavat trisyklisten lääkeaineiden pitoisuuksia seerumissa ja lisäävät toksisuutta. Tästä on aiheutunut pyörtymisiä ja kääntyvien kärkein takykardiaa.

#### Yhdistelmät, jotka vaativat varotoimia

Keskushermostoa lamaavat aineet: Amitriptyliini voi lisätä alkoholin, barbituraattien ja muiden keskushermostoa lamaavien aineiden sedatiivisia vaikutuksia.

#### **Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset amitriptyliiniin**

Amitriptyliiniin kaltaiset trisykliset masennuslääkkeet (TCA) metaboloituvat pääosin maksan sytokromin P450-isoentsyymien CYP2D6 ja CYP2C19, jotka ovat väestössä polymorfisia, toimesta. Muita amitriptyliiniin metaboloitumiseen osallistuvia isoentsyymejä ovat CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2C9.

*CYP2D6:n estäjät:* Isoentsyymin CYP2D6 toiminta voi estyä useiden lääkeaineiden vaikutuksesta. Näitä ovat esim. neuroleptiset lääkkeet, serotoniinin takaisinoton estäjät, beetasalpaajat ja rytmihäiriölääkkeet. Esimerkkejä voimakkaista CYP2D6:n estäjistä ovat bupropioni, fluoksetiini, paroksetiini ja kinidiini. Nämä lääkeaineet voivat vähentää oleellisesti trisyklisten masennuslääkkeiden aineenvaihduntaa ja suurentaa merkittävästi pitoisuuksia plasmassa. Harkitse TCA:n pitoisuuksien seuraamista plasmasta aina, kun TCA-lääkkeitä annetaan yhdessä sellaisen lääkkeen kanssa, jonka tiedetään olevan voimakas CYP2D6:n estäjä. Amitriptyliinin annoksen säätäminen voi olla tarpeen (ks. kohta 4.2). Varovaisuutta suositellaan, jos amitriptyliiniä annetaan samanaikaisesti duloksetiinin (CYP2D6:n kohtalainen estäjä) kanssa.

*Muut sytokromi P450:n estäjät:* Simetidiini, metyyliifenidaatti ja kalsiumkanavan salpaajat (esim. diltiatseemi ja verapamiili) voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksia plasmassa ja siten lisätä toksisuutta. Sellaisten sieni-infektiolääkkeiden kuin flukonatsoli (CYP2C9:n estäjä) ja terbinafiini (CYP2D6:n estäjä) on havaittu nostavan amitriptyliinin ja nortriptyliinin pitoisuuksia seerumissa.

*Isoentsyymit CYP3A4 ja CYP1A2* metaboloivat amitriptyliiniä vähäisemmässä määrin. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2:n estäjä) on kuitenkin osoitettu nostavan amitriptyliinin pitoisuuksia plasmassa, ja tätä yhdistelmää täytyy välttää. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia voidaan odottaa amitriptyliinin ja voimakkaiden CYP3A4:n estäjien, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli ja ritonaviiri, yhteiskäytön yhteydessä.

*Trisykliset masennuslääkkeet ja neuroleptiset lääkkeet* estävät toistensa metaboloitumista. Tämä voi johtaa kouristuskyvyn alentumiseen ja kouristuskohtauksiin. Näiden lääkkeiden annostusta voidaan joutua muuttamaan.

*Sytokromi P450:n induktorit:* Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet, rifampisiini, fenytoiini, barbituraatit, karbamatsepiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) voivat lisätä trisyklisten masennuslääkkeiden metaboliaa. Se voi johtaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuuksien laskuun plasmassa ja masennusvasteen vähentymiseen.

*Etanolin vaikutuksesta* plasmassa vapaan amitriptyliinin pitoisuudet ja nortriptyliinipitoisuudet kasvoivat.

Natriumvalproaatti ja valpromidi saattavat nostaa amitriptyliinin plasmapitoisuutta. Tämän vuoksi suositellaan kliinistä seurantaa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Amitriptyliinin suhteen saatavilla on vain vähän tietoja raskauden aikaisesta altistumisesta.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Amitriptyliiniä ei suositella raskauden aikana käytettäväksi, ellei se ole selkeästi tarpeen, ja vasta riski/hyötysuhteen tarkan arvioinnin jälkeen.

Kroonisen käytön aikana ja raskauden viimeisten viikkojen aikana tapahtuneen käytön jälkeen vastasyntyneellä voi esiintyä vieroitusoireita. Niitä voivat olla ärtyisyys, hypertonia, vapina, hengityksen epäsäännöllisyys, huono juominen ja äänekäs itkuisuus sekä antikolinergiset oireet (virtsaumpi, ummetus).

### Imetys

Amitriptyliini ja sen metaboliitit erittyvät ihmisen rintamaitoon (vastaten 0,6-1 %:ia äidin saamasta annoksesta). Imeväisikäisen riskiä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito tällä lääkevalmisteella, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Amitriptyliini vähensi raskauksia rotilla (ks. kohta 5.3).

Tietoja amitriptyliinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole saatavilla.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Amitriptyliini on rauhoittava lääke. Potilailla, jotka käyttävät psykotrooppisia lääkkeitä, voidaan odottaa olevan häiriöitä tavanomaisessa huomio- ja keskittymiskyvyssä, ja heitä pitää varoittaa heidän kyvystään ajaa autoa tai käyttää koneita. Nämä haittavaikutukset voivat pahentua alkoholin yhteiskäytön yhteydessä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Amitriptyliini voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutuksia kuin muut trisykliset masennuslääkkeet. Jotkin alla mainituista haittavaikutuksista, kuten päänsärky, vapina, keskittymishäiriöt, ummetus ja alentunut libido, voivat myös olla masennuksen oireita ja helpottuvat yleensä, kun masennus paranee.

Alla olevassa listassa käytetään seuraavaa merkintätapaa:

MedDRA-elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi;

Hyvin yleinen (>1/10);

Yleinen (>1/100, <1/10);

Melko harvinainen (>1/1 000, <1/100);

Harvinainen (>1/10 000, <1/1 000);

Hyvin harvinainen (<1/10 000);

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA-elinluokka	Esiintymistiheys	Suosittelutermi
Veri ja imukudos	Harvinainen	Luuydinloma, agranulosytoosi, leukopenia, eosinofilia, trombosytopenia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Vähentynyt ruokahalu.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Tuntematon	Anoreksia, verensokeriarvojen nousu tai lasku.



Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Aggressio.
	Yleinen	Sekava mielentila, alentunut libido, agitaatio.
	Melko harvinainen	Hypomania, mania, ahdistuneisuus, unettomuus, painajaiset.
	Harvinainen	Delirium (jäkkäillä potilailla), hallusinaatiot, itsemurha-ajatukset tai -käytös*.
	Tunteeton	Paranoia.
Hermosto	Hyvin yleinen	Uneliaisuus, vapina, pyöritys, päänsärky, puhehäiriö (dysartria).
	Yleinen	Keskittymiskyvyn häiriöt, makuhäiriö, parestesia, ataksia.
	Melko harvinainen	Kouristukset.
	Hyvin harvinainen	Akatisia, polyneuropatia.
	Tunteeton	Ekstrapyramidaalinen häiriö.
Silmät	Hyvin yleinen	Mukautumishäiriö.
	Yleinen	Mydriaasi.
	Hyvin harvinainen	Akuutti glaukooma.
	Tunteeton	Kuivasilmäisyys.
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Tinnitus.
Sydän	Hyvin yleinen	Sydämentykytys, takykardia.
	Yleinen	Eteisammiokatkos, haarakatkos.
	Melko harvinainen	Kollapsitilat, sydämen vajaatoiminnan paheneminen.
	Harvinainen	Rytmihäiriö.
	Hyvin harvinainen	Kardiomyopatiat, kääntyvien kärkien takykardia.
	Tunteeton	Yliherkkyydestä johtuva sydänlihastulehdus.
Verisuonisto	Hyvin yleinen	Ortostaattinen hypotensio.
	Melko harvinainen	Hypertensio.
	Tunteeton	Hypertermia.
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Nenän tukkoisuus.
	Hyvin harvinainen	Keuhkorakkuloiden ja keuhkokudoksen allerginen tulehdus (alveoliitti, Löfflerin oireyhtymä).
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Kuiva suu, ummetus, pahoinvointi.
	Melko harvinainen	Ripuli, oksentelu, kielen turpoaminen.
	Harvinainen	Sylkirauhasten laajentuma, suolen lamaantuminen.
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan toiminnan heikentyminen (esim. kolestaattinen maksasairaus).
	Harvinainen	Keltaisuus.
	Tunteeton	Hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudos	Hyvin yleinen	Hyperhidroosi.
	Melko harvinainen	Ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen turvotus.
	Harvinainen	Hiusten lähtö, valoherkkyysreaktio.
Munuaiset ja virtsatiet	Yleinen	Virtsaamishäiriöt.
	Melko harvinainen	Virtsaumpi.
Sukupuolielimet ja rinnat	Yleinen	Erektiohäiriö.
	Melko harvinainen	Galaktorrea.
	Harvinainen	Gynekomastia.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys, janon tunne.
	Harvinainen	Pyreksia.
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Painon nousu.
	Yleinen	Poikkeava EKG, QT-ajan pidentyminen EKG:ssa, QRS-kompleksin leveneminen EKG:ssa, hyponatremia.
	Melko harvinainen	Silmänpaineen nousu.
	Harvinainen	Painon lasku. Maksan toimintakokeiden poikkeavuudet, kohonnut veren alkalinen fosfataasi, kohonneet transaminaasiarvot.

\*Tapauksia itsemurha-ajatuksista tai -käytöksestä on raportoitu amitriptyliinihoidon aikana ja juuri hoidon loppumisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epidemiologiset tutkimukset, jotka on tehty pääasiassa yli 50-vuotiaille SSRI- tai trisyklisiä masennuslääkkeitä käyttäville potilaille, ovat osoittaneet suurentuneen riskin luunmurtumiin. Suurentuneen luunmurtumariskin vaikutusmekanismia ei tunneta..

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

*Antikolinergiset oireet:* Mydriaasi, takykardia, virtsaumpi, limakalvojen kuivuminen, vähentyneet suolen liikkeet. Kouristukset. Kuume. Keskushermoston toimintojen äkillinen lamaantuminen. Tajunnantason lasku, joka voi johtaa koomaan. Hengityslama.

*Sydänoireet:* Rytmihäiriöt (kammioperäiset takyarytmiat, kääntyvien kärkien takykardia, kammiovärinä). EKG:ssa näkyy luonteenomaisesti pidentynyt PR-väli, QRS-kompleksin leveneminen, pidentynyt QT-aika, T-aallon latistuminen tai inversio, ST-välin vajoama ja eriasteisia johtumishäiriöitä

aina sydänpysähdykseen. QRS-kompleksin leveneminen korreloi yleensä hyvin toksisuuden vaikeusasteen kanssa akuutissa yliannostuksessa. Sydämen vajaatoiminta, hypotensio, kardiogeeninen sokki. Metabolinen asidoosi, hypokalemia, hyponatremia. Markkinoille tulon jälkeen tehdyssä seurannassa ja kirjallisuudessa on raportoitu tapauksia, joissa amitriptyliinin yliannostus on aiheuttanut Brugada-oireyhtymän ilmenemisen ja Brugada EKG-muutoksia (BEP).

**Aikuisella  $\geq 750$  mg annoksen ottaminen voi johtaa vakavaan myrkytykseen. Samanaikainen alkoholin tai muiden psykotrooppisten lääkkeiden käyttö voi pahentaa yliannostuksen vaikutuksia.** Yksilöllinen vaste yliannokselle vaihtelee suuresti. Amitriptyliinin yliannostuksella voi olla vakavia seurauksia lapsille. Lapset ovat erittäin alttiita koomalle, kardiotoxisuudelle, hengityslamalle, kouristuskohtauksille, hyponatremialle, letargialle, sinustakykardialle, uneliaisuudelle, pahoinvoinnille, oksentelulle ja hyperglykemialle..

Heräämisen yhteydessä sekavuus, agitaatio, hallusinaatiot ja ataksia ovat jälleen mahdollisia.

### Hoito

1. Sairaalahoido (teho-osastolla) tarvittaessa. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.
2. Arvioi ja varmista hengitysteiden, hengityksen ja verenkierron toiminta. Avaa laskimoyhteys. Huolellinen seuranta on välttämätöntä myös komplisoitumattomissa tapauksissa.
3. Tutki potilas kliinisten löydösten varalta. Tarkista urea ja elektrolyytit - tarkkaile matalien kaliumarvojen varalta ja virtsan eritystä. Tarkista valtimoveren kaasuarvot asidoosin varalta. Ota EKG - tutki, onko QRS  $> 0,16$  sekuntia
4. Sekayliannostustapauksissa flumatseniiliä ei saa antaa bentsodiatsepiinin toksisuuden kumoamiseksi.
5. Harkitse mahahuuhtelua vain, jos mahdollisesti tappavan annoksen ottamisesta on kulunut alle tunti.
6. Jos lääkkeen ottamisesta on alle tunti, anna 50 g aktiivihäiltä.
7. Hengitysteiden avoimuus varmistetaan tarvittaessa intuboinnalla. Hengityskonehoitoa suositellaan mahdollisen hengityspysähdyksen varalta. Sydämen toiminnan jatkuva EKG-seuranta 3-5 päivän ajan. Seuraavien hoito päätetään tapauskohtaisesti.
  - leveät QRS-kompleksit, sydämen vajaatoiminta ja kammioperäiset rytmihäiriöt
  - verenkierron vajaatoiminta
  - hypotensio
  - hypertermia
  - kouristukset
  - metabolinen asidoosi.
8. Levottomuutta ja kouristuksia voidaan hoitaa diatsepaamilla.
9. Potilaita, joilla on toksisuuden merkkejä, seurataan vähintään 12 tunnin ajan.
10. Tarkkaile potilasta rhabdomyolysin varalta, jos hän on ollut tajuton huomattavan pitkän aikaa.
11. Koska yliannostus on usein tahallista, potilaat voivat yrittää itsemurhaa muilla keinoin toipumisvaiheen aikana. Tämän lääkeluokan kanssa on ilmennyt kuolemantapauksia sekä tahallisen että tahattoman yliannostuksen vuoksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Masennuslääkkeet, epäselektiiviset monoamiinien takaisinoton estäjät (trisykliset masennuslääkkeet)

ATC-koodi: N06AA09

### Vaikutusmekanismi

Amitriptyliini on trisyklinen masennuslääke ja kipulääke. Sillä on merkittäviä antikolinergisiä ja sedatiivisia vaikutuksia. Se estää noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinoton ja inaktivaation hermopäätteissä. Näiden monoamiinivälittäjäaineiden takaisinoton estäminen vahvistaa niiden toimintaa aivoissa. Tämä vaikuttaa liittyvän masennusta lievittävään vaikutukseen.

Se myös estää natrium-, kalium- ja NMDA-kanavien toimintaa sekä sentraalisesti että selkäytimessä. Noradrenaliini-, natrium- ja NMDA-välitteiset vaikutukset selittävät tehoa neuropaattisessa kivussa sekä kroonisten jännityspääsärkyjen ja migreenin estohoidossa. Amitriptyliinin kipua lievittävä vaikutus ei liity sen masennusta lievittäviin ominaisuuksiin.

Trisyklisillä masennuslääkkeillä on jossain määrin affiniteettia muskariini- ja histamiini H1 -reseptoreihin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

Amitriptyliinin teho ja turvallisuus on todettu seuraavien käyttöaiheiden hoidossa aikuisilla:

- vaikea-asteinen masennus
- neuropaattinen kipu
- kroonisen jännityspääsärlyn estohoito
- migreenin estohoito.

Amitriptyliinin teho ja turvallisuus on todettu yökastelun hoidossa 6-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla (ks. kohta 4.1).

Suosittelut annokset on annettu kohdassa 4.2. Masennuksen hoidossa on käytetty enimmillään 200 mg:n, ja sairaalahoidossa oleville vaikea-asteista masennusta sairastaville toisinaan enintään 300 mg:n vuorokausiannoksia.

Masennus- ja kivunlievitysvaikutukset ilmenevät yleensä 2-4 viikon hoidon jälkeen. Rauhoittavassa vaikutuksessa ei ole viivettä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

#### *Kalvopäällysteiset tabletit*

Amitriptylin Abcur 10 mg ja 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tablettien ottaminen suun kautta johtaa huippupitoisuuteen seerumissa noin neljässä tunnissa.

( $t_{max}$ =3,89±1,87 tuntia; vaihteluväli 1,93–7,98 tuntia). Perorallisen, 50 mg:n annoksen jälkeen keskiarvo on  $C_{max}$ =30,95±9,61 ng/ml; vaihteluväli 10,85–45,70 ng/ml (111,57±34,64 nmol/l; vaihteluväli 39,06–164,52 nmol/l). Keskimääräinen absoluuttinen oraalinen biologinen hyötyosuus on 53 % ( $F_{abs}$ =0,527±0,123; vaihteluväli 0,219–0,756).

Amitriptylin Abcur 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Suun kautta otettu amitriptyliini imeytyy hitaasti mutta täydellisesti. Koska lääke kulkeutuu ruoansulatuskanavan läpi usein hitaasti, huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan vasta 1–5 (–8) tunnin kuluttua.

Systeeminen biologinen hyötyosuus on noin 50 % laskimoinjektion hyötyosuudesta.

### Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus ( $V_d$ )<sub>β</sub> arvioituna laskimonsisäisen antamisen jälkeen on 1221 L±280 L; vaihteluväli 769–1702 L (16±3 L/kg).

Noin 95 % sitoutuu plasman proteiineihin.

Amitriptyliini ja sen päämetaboliitti nortriptyliini kulkeutuvat istukan läpi.

Imettävillä äideillä amitriptyliiniä ja nortriptyliiniä erittyy pieniä määriä rintamaitoon. Maidon pitoisuuksien ja plasman pitoisuuksien suhde on naisilla noin 1:1. Lapsen arvioitu päivittäinen altistuminen (amitriptyliini + nortriptyliini) on keskimäärin 2 % vastaavasta äidin painoon suhteutetusta amitriptyliiniannoksesta (mg/kg) (ks. kohta 4.6).

### Biotransformaatio

*In vitro* amitriptyliinin aineenvaihdunta etenee pääosin demetylaation (CYP2C19, CYP3A4) ja hydroksylaation (CYP2D6) kautta, jota seuraa konjugoituminen glukuronihapon kanssa. Muita osallistuvia isoentsyymejä ovat CYP1A2 ja CYP2C9. Geneettisellä polymorfismilla on osuutta aineenvaihduntaan. Tärkein aktiivinen metaboliitti on sekundaarinen amiini, nortriptyliini.

Nortriptyliini ehkäisee tehokkaammin noradrenaliinin kuin serotoniinin takaisinottoa, kun taas amitriptyliini ehkäisee yhtä hyvin noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa. Muilla metaboliiteilla, kuten cis- ja trans-10-hydroksiamitriptyliini ja cis- ja trans-10-hydroksinortriptyliini, on samanlainen profiili kuin nortriptyliinillä, mutta se on selvästi heikompi. Demetylinortriptyliinia ja amitriptyliini-N-oksidia esiintyy plasmassa vain hyvin pieniä määriä, ja viimeksi mainittu on lähes täysin inaktiivinen. Kaikki metaboliitit ovat vähemmän antikolinergisia kuin amitriptyliini tai nortriptyliini. Plasmassa 10-hydroksinortriptyliinin kokonaismäärä on suurin, mutta useimmat metaboliiteista ovat konjugoituja.

### Eliminaatio

Eliminaation puolintumisaika ( $t_{1/2\beta}$ ) peroraalisen annostuksen jälkeen on amitriptyliinillä noin 25 tuntia ( $24,65 \pm 6,31$  tuntia; vaihteluväli 16,49–40,36 tuntia). Keskimääräinen systeeminen puhdistuma ( $Cl_s$ ) on  $39,24 \pm 10,18$  L/h, vaihteluväli 24,53–53,73 L/h.

Erittyminen tapahtuu pääosin virtsaan. Muuttumattoman amitriptyliinin munuaispoistuma on merkityksetöntä (noin 2 %).

Amitriptyliinin + nortriptyliinin vakaan tilan plasmatasot saavutetaan useimmilla potilailla viikon sisällä. Vakaan tilan plasmatasoilla amitriptyliiniä ja nortriptyliiniä on suurin pürte in yhtä paljon vuorokauden ympäri, kun tavanomaisia tabletteja otetaan kolmesti päivässä.

### *Iäkkäät potilaat*

Pitemmät puolintumisajat ja heikentynyt oraallinen ( $Cl_o$ ) puhdistuma hidastuneen aineenvaihdunnan takia on osoitettu iäkkäillä potilailla.

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminta voi vähentää maksan aiheuttamaa poistumista, mikä johtaa korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa. Tällaisten potilaiden kohdalla tulee annostuksessa olla varovainen (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole vaikutusta kinetiikkaan.

### Polymorfismi

Aineenvaihduntaan vaikuttaa geneettinen polymorfismi (CYP2D6 ja CYP2C19) (ks. kohta 4.2).

### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Amitriptyliinin ja nortriptyliinin plasmapitoisuudet voivat vaihdella suuresti yksilöiden välillä ja selkeää korrelaatiota hoitovasteeseen ei ole osoitettu.

Terapeuttinen plasmapitoisuus vakavassa masennuksessa on noin 80–200 ng/ml ( $\approx$  280–700 nmol/l) (amitriptyliini +nortriptyliini). Yli 300–400 ng/ml tasot liittyvät kohonneeseen sydämen toimintahäiriön riskiin leventyneen QRS-kompleksin tai AV-katkoksen muodossa.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amitriptyliini esti sydämen repolarisaatiosta vastaavia ionikanavia (hERG-kanavat) terapeuttisten plasmapitoisuuksien ylemmällä mikromolaarisella alueella. Tästä johtuen amitriptyliini voi kasvattaa sydämen rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Amitriptyliinin geenitoksista potentiaalia on tutkittu useissa *in vitro*- ja *in vivo* -tutkimuksissa. Vaikka näiden tutkimusten tulokset ovat osittain ristiriitaisia, varsinkaan kromosomipoikkeamien syntymien mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Pitkän aikavälin karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

Lisääntymistutkimuksissa ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia hiirissä, rotissa tai kaneissa, kun amitriptyliinia annettiin suun kautta annoksina 2-40 mg/kg/vrk (enintään 13 kertaa suurin suositeltu ihmisen amitriptyliiniannos, joka on 150 mg/vrk tai 3 mg/kg/vrk 50 kg painavalle potilaalle). Kirjallisuustiedot viittaavat kuitenkin epämuodostumisen ja luutumisen viivästymisen riskiin hiirillä, hamstereilla, rotilla ja kaneilla annoksen ollessa 9-33 kertaa suurin suositeltu annos. Valmiste voi mahdollisesti vaikuttaa rottien hedelmällisyyteen, sillä siihen liittyi alentunut tiineyksien määrä. Tämän hedelmällisyyteen liittyvän vaikutuksen syy ei ole tiedossa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti  
Maissitärkkelys  
Povidoni  
Magnesiumstearaatti  
Talkki  
Polyvinyylialkoholi  
Makrogoli  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi (E172)

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

Purkki: 3 vuotta

Läpipainopakkaus: 3 vuotta

### 6.4 Säilytys

Purkki: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Pidä läpipainopakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

HDPE-purkki, jossa PP-kansi: 20 ja 100 tablettia.

PVC/Al-läpipainopakkaus: 20 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Abcur AB  
Box 1452  
251 14 Helsingborg  
Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

10 mg: 34697

25 mg: 34698

50 mg: 34699

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.5.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

11.1.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amitriptylin Abcur 10 mg, filmdragerade tabletter  
Amitriptylin Abcur 25 mg, filmdragerade tabletter  
Amitriptylin Abcur 50 mg, filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller:

Amitriptylinhydroklorid motsvarande amitriptylin 10 mg, 25 mg respektive 50 mg.

Hjälpämne med känd effekt: Laktosmonohydrat 96 mg, 79 mg respektive 158 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

10 mg tabletter: ljusrosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett utan prägling, tablettstorlek 7 x 3,4 mm.

25 mg tabletter: rosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett utan prägling, tablettstorlek 7 x 3,4 mm.

50 mg tabletter: brunrosa, rund, bikonvex filmdragerad tablett utan prägling, tablettstorlek 9 x 4,4 mm.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amitriptylin Abcur 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. Amitriptylin 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 höjas med 25 mg varannan dag till upp till 150 mg dagligen, uppdelat på två doser.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

#### *Äldre patienter som är äldre än 65 år och patienter med kardiovaskulär sjukdom*

Initialt 10-25 mg dagligen.

Dygnsdosen kan höjas till 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 i 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 titreras individuellt 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*

Den initiala dosen ska vara 10-25 mg på kvällen. Doser kan höjas med 10 mg-25 mg var tredje till sjunde dag utifrån vad som tolereras av patienten.

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

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 patienter som är äldre än 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 av det 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*

Behandlingen 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 göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom.

#### Behandlingstid

En behandlingskur ska inte överstiga 3 månader.

Om upprepade behandlingskuror 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 njursvikt.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Noggrann dosering och, om möjligt, bestämning av serumkoncentration 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 en 50 % minskning av rekommenderad startdos.

#### Administreringsätt

Amitriptylin Abcur är avsett 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 (monoaminoxidas hämmare) 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 arytmier 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 proarytmier.

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.

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

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

Efter långvarig användning kan utsättningsymptom 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.

#### Pediatrisk 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 serotoninergt 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).

*Adrenerg 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 förlängd 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 ventrikulärrytm vid samtidigt behandling med tricykliska antidepressiva läkemedel.

Försiktighet ska iakttas 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 serotoninergt syndrom. Denna kombination kan dessutom hämma metabolismen av tramadol till den aktiva metaboliten och därmed öka tramadolkoncentrationer vilket i sin tur kan orsaka opioidtoxicitet.

*Antimykotika* såsom flukonazol och terbinafin ökar serumkoncentrationer av tricykliska medel och åtföljande toxicitet. Synkope och torsade de pointes har förekommit.

##### Kombinationer som kräver försiktighet

*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 cytokrom 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 nödvändigt (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. Antimykotika såsom flukonazol (CYP2C9-hämmare) och terbinafin (CYP2D6-hämmare) har observerats öka serumkoncentrationer av amitriptylin och nortriptylin.

*Isoenzymerna CYP3A4 och CYP1A2* metaboliserar amitriptylin i mindre utsträckning. Fluvoxamin (stark CYP1A2-hämmare) har dock visat 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, itraconazol 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:* Orala preventivmedel, 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 symptom på depression och avtar vanligtvis när det depressiva tillståndet förbättras.

I nedanstående lista används följande konvention:

MedDRA organklass / föredragen term

Mycket vanliga (> 1/10)

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

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

Sällsynta (> 1/10 000, < 1/1000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA organklass	Frekvens	Föredragen term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmärgssuppression, 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 symptom
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsrubbnings

MedDRA organklass	Frekvens	Föredragen term
	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 hjärtsvikt
	Sällsynta	Arytmier
	Mycket sällsynta	Kardiomyopier, torsades de pointes
	Ingen känd frekvens	Myokardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypertermi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Nästäppa
	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, fotosensitivetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Miktionstörningar
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erekttil dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, törst
	Sällsynta	Pyrexia
	Ingen känd frekvens	Reaktioner vid injektionsstället
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).

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 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 mg 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:
  - Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
  - Cirkulationssvikt
  - Hypotension
  - Hypertermi

- Konvulsioner
  - Metabol acidos
8. Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.
  9. Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
  10. Övervaka för rhabdomyolys 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-selektiv 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

Amitriptylin Abcur 10 mg och 25 mg, filmdragerade tabletter

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 % ( $F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$ ; intervall 0,219-0,756).

Amitriptylin Abcur 50 mg, filmdragerade tabletter

Efter peroral administrering absorberas amitriptylin långsamt men fullständigt. På grund av en ofta fördröjd passage genom magtarmkanalen uppnås maximala plasmakoncentrationer efter 1 till 5 (-8) timmar. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 50 % av den intravenösa injektionen.

### Distribution

Distributionsvolymen ( $V_d$ ) $_{\beta}$  beräknad efter intravenös administrering är 1221 l  $\pm$  280 l; intervall 769-1702 l ( $16 \pm 3$  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).

### Biotransformation

*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 noradrenalin 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 är amitriptylin och nortriptylin. I plasma dominerar mängden av totalt 10-hydroxinortriptylin men de flesta metaboliter är konjugerade.

### Eliminering

Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för amitriptylin efter peroral administrering är cirka 25 timmar ( $24,65 \pm 6,31$  timmar; intervall 16,49-40,36 timmar). Genomsnittlig systemisk clearance ( $Cl_s$ ) är  $39,24 \pm 10,18$  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 patienter*

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/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**

Laktosmonohydrat  
Majsstärkelse  
Povidon  
Magnesiumstearat  
Talk  
Polyvinylalkohol  
Makrogol  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Burk: 3 år

Blister: 3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Burk: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Blister: Förvaras vid högst 30°C. Förvara blister i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burk med PP-lock: 20 och 100 tabletter.

PVC/Al blister: 20 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Abcur AB  
Box 1452  
251 14 Helsingborg  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

10 mg: 34697

25 mg: 34698

50 mg: 34699

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

23.5.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

11.1.2022