

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Amitriptylin Abcur 10 mg filmuhúðaðar töflur
Amitriptylin Abcur 25 mg filmuhúðaðar töflur
Amitriptylin Abcur 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur:

Amitriptylínhydróklóríð sem samsvarar amitriptylíni 10 mg, 25 mg og 50 mg í hverri töflu.

Hjálparefni með þekkta verkun: Laktósaeinhýdrat 96 mg, 79 mg og 158 mg í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

10 mg tafla: ljósbleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla án upphleyprar merkingar, töflustærð 7 x 3,4 mm.

25 mg tafla: bleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla án upphleyprar merkingar, töflustærð 7 x 3,4 mm.

50 mg tafla: brúnbleik, kringlótt, tvíkúpt, filmuhúðuð tafla án upphleyprar merkingar, töflustærð 9 x 4,4 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Amitriptylin Abcur er ætlað til:

- meðferðar við alvarlegri þunglyndisröskun (major depressive disorder) hjá fullorðnum
- meðferðar við taugaverkjum hjá fullorðnum
- fyrirbyggjandi meðferðar við þrálátum spennuhöfuðverk (CTTH) hjá fullorðnum
- fyrirbyggjandi meðferðar við mígreni hjá fullorðnum
- meðferðar við næturvætu (nocturnal enuresis) hjá börnum 6 ára og eldri þegar búið er að útiloka líffærameinafræðilegar orsakir, þ.m.t. hrygggrauf (spina bifida) og tengda sjúkdóma, og engin svörun hefur fengist við neinni annarri meðferð með eða án lyfja, þ.m.t. krampalyfja og lyfja sem tengjast þvagstemmaþvaka. Lyfinu skal aðeins ávísað af heilbrigðisstarfsmanni með sérfræðiþekkingu í stjórnun þráláttra ósjálfráðra þvagláta.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ekki er hægt að ná öllum skömmtum með öllum lyfjaformum/styrkleikum. Velja skal viðeigandi lyfjaform/styrkleika fyrir upphafsskammta og síðari skammtastig.

Alvarleg þunglyndisröskun

Hefja skal skömmtun á lágu stigi, auka skammta smám saman og hafa nánar gætur á klínískri svörun og vísbendingum um óþol.

Fullorðnir

Upphaflega 25 mg 2 sinnum á dag (50 mg á dag). Ef nauðsyn krefur má auka skammtinn um 25 mg annan hvern dag í allt að 150 mg á dag, sem skipt er í tvo skammta.

Viðhaldsskammturinn er lægsti virkur skammtur.

Aldraðir sjúklingar, sem eru eldri en 65 ára, og sjúklingar með hjarta- og æðasjúkdóma
Upphaflega 10-25 mg á dag.

Dagsskammtinn má auka í allt að 100-150 mg, sem skipt er í tvo skammta, eftir einstaklingsbundinni svörun og þoli sjúklings.
Stærri skammta en 100 mg skal nota með varúð.

Viðhaldsskammturinn er lægsti virkur skammtur.

Börn

Amitriptylín skal ekki nota hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára, vegna þess að langtímaöryggi og -verkun hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

Verkun gegn þunglyndi hefst venjulega eftir 2-4 vikur. Meðferð með þunglyndislyfjum er hagað í samræmi við einkenni og verður því að halda áfram í viðeigandi tíma eftir bata, venjulega í allt að 6 mánuði, til að koma í veg fyrir bakslag.

Meðferð við taugaverkjum, fyrirbyggjandi meðferð við þrálátum spennuhöfuðverk og fyrirbyggjandi meðferð við mígreni

Aðlaga skal skammta eftir einstaklingum að skammti sem gefur fullnægjandi verkjastillingu með þolanlegum aukaverkunum. Almennt skal nota lægsta virkan skammt í stysta tíma sem þarf til að meðhöndla einkennin.

Fullorðnir

Ráðlagðir skammtar eru 25-75 mg á dag að kvöldi. Stærri skammta en 100 mg skal nota með varúð.

Upphafsskammturinn á að vera 10-25 mg að kvöldi. Skammta má auka um 10-25 mg á 3-7 daga fresti eftir því sem þolist.

Skammtinn má taka einu sinni á dag, eða skipta honum í tvo skammta. Stakur skammtur yfir 75 mg er ekki ráðlagður.

Verkjastillandi áhrif koma venjulega fram eftir 2-4 vikna meðferð.

Aldraðir sjúklingar, sem eru eldri en 65 ára, og sjúklingar með hjarta- og æðasjúkdóma

Ráðlagður upphafsskammtur er 10-25 mg að kvöldi.
Stærri skammta en 75 mg skal nota með varúð.

Almennt er ráðlagt að hefja meðferð á lægra skammtabili, eins og ráðlagt er fyrir fullorðna. Auka má skammtinn eftir viðbrögðum og þoli viðkomandi sjúklings.

Börn

Amitriptylín skal ekki nota hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára, vegna þess að öryggi og verkun hafa ekki verið staðfest (sjá kafla 4.4).

Meðferðarlengd

Taugaverkur

Meðferð á að vera í samræmi við einkenni og verður því að halda áfram í viðeigandi tíma. Hjá mörgum sjúklingum getur verið þörf á meðferð í mörg ár. Reglulegt endurmat er ráðlagt til staðfestingar á því að áframhaldandi meðferð sé enn við hæfi fyrir sjúklinginn.

Fyrirbyggjandi meðferð við þrálátum spennuhöfuðverk og fyrirbyggjandi meðferð við mígreni hjá fullorðnum

Meðferð verður að halda áfram í viðeigandi tíma. Reglulegt endurmat er ráðlagt til staðfestingar á því að áframhaldandi meðferð sé enn við hæfi fyrir sjúklinginn.

Næturvæta

Börn

Ráðlagðir skammtar fyrir:

- börn á aldrinum 6 til 10 ára: 10-20 mg. Nota skal viðeigandi skammtaform fyrir þennan aldurshóp.
- börn á aldrinum 11 ára og eldri: 25-50 mg á dag

Skammtinn skal auka smám saman.

Skammtinn á að gefa 1-1½ klst. fyrir svefn.

Til að útiloka heilkenni langs QT-bils skal taka hjartalínurit áður en meðferð með amitriptylíni hefst.

Meðferðarferlið skal ekki vara lengur en 3 mánuði að hámarki.

Ef þörf er á endurteknum meðferðum með amitriptylíni skal lækni skoðun fara fram á 3 mánaða fresti.

Þegar meðferð er stöðvuð skal minnka skammta amitriptylíns smám saman.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Þetta lyf er hægt að gefa sjúklingum með nýrnabilun í venjulegum skömmtum.

Skert lifrastarfsemi

Ráðlagt er að fara varlega í skömmtun og, ef unnt er, mæla gildi lyfsins í sermi.

Cýtókróm P450-hemlar á CYP2D6

Eftir viðbrögðum viðkomandi sjúklings skal íhuga lægri skammt amitriptylíns ef sterkum CYP2D6-hemli (t.d. búprópíón, kínidín, flúóxetín, paroxetín) er bætt við amitriptylín-meðferð (sjá kafla 4.5).

Einstaklingar sem þekkt er að eru með léleg umbrot CYP2D6 eða CYP2C19

Slíkir sjúklingar geta verið með hærri plasmabéttni amitriptylín og virks umbrotsefnis þess, nortriptylín. Íhuga skal 50% minnkun ráðlagðs upphafsskammts.

Lyfjagjöf

Amitriptylin Abcur er til inntöku.

Töflurnar á að gleypa með vatni.

Meðferð hætt

Þegar meðferð er hætt skal draga úr notkun lyfsins smám saman á nokkrum vikum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Nýlegt hjartadrep eða gáttasleglarof af hvaða gráðu sem er eða hjartsláttartruflanir og kransæðarbilun (coronary artery insufficiency).

Samhliðameðferð með MAO-hemlum er frábending (sjá kafla 4.5).

Samhliða gjöf amitriptylín og MAO-hemla getur valdið serótónínheilkenni (með samblandi af einkennum, hugsanlega þ.m.t. óróa, ringlun, skjálfta, vöðvayökkjum (myoclonus) og ofhitnun).

Meðferð með amitriptylíni má hefja 14 dögum eftir að meðferð með óafturkræfum ósértækum MAO-hemlum er hætt og að minnsta kosti einum degi eftir að meðferð með afturkræfa mólóbemíðinu er hætt. Meðferð með MAO-hemlum má hefja 14 dögum eftir að meðferð með amitriptylíni er hætt.

Alvarlegur lifrarsjúkdómur.

Hjá börnum yngri en 6 ára.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við stóra skammta er líklegt að hjartsláttartruflanir og alvarlegur lágþrýstingur komi fram. Það getur einnig gerst hjá sjúklingum sem eru þegar með hjartasjúkdóm og taka venjulega skammta.

Lenging QT-bils

Tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils og hjartsláttartruflanir eftir markaðssetningu lyfsins. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með verulegan hægslátt, sjúklingum með ómeðhöndlaða hjartabilun og sjúklingum sem nota samhliða lyf sem lengja QT-bil. Þekkt er að truflanir á blóðsaltajafnvægi (blóðkalíumlækkun, blóðkalíumhækkun, blóðmagnesiumlækkun) auka hættu á forstigi hjartsláttartruflana.

Svæfingarlyf sem eru gefin meðan á meðferð með þrí-/fjórhringlaga þunglyndislyfjum stendur geta aukið hættuna á hjartsláttartruflunum og lágþrýstingi. Ef mögulegt er skal hætta notkun lyfsins nokkrum dögum fyrir skurðaðgerð; ef bráðaskurðaðgerð er óhjákvæmileg skal upplýsa svæfingalækninn um að sjúklingurinn sé í slíkri meðferð.

Gæta verður mikillar varúðar ef amitriptylín er gefið sjúklingum með ofvirkan skjaldkirtil eða sem nota skjaldkirtilslyf, vegna þess að hjartsláttartruflanir geta komið fram.

Öldruðum sjúklingum er einkum hætt við réttstöðulágþrýstingi.

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins hjá sjúklingum með kramparaskanir, þvagteppu, stækkun á blöðruhálaskirtli, ofvirkan skjaldkirtil, einkenni vænisyki og langt genginn lifrar- eða hjarta- og æðasjúkdóm, portþröng (pylorus stenosis) eða garnalömun.

Hjá sjúklingum með grunnt framhólf augans og þröngt framhólfshorn, sem eru hvort tveggja mjög sjaldgæft ástand, geta bráðaglakuköst vegna ljósopsvíkkunar komið fram.

Sjálfsvíg/sjálfsvígshugsanir

Þunglyndi tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum, sjálfsskaða og sjálfsvígum (sjálfsvígstengdum atburðum). Þessi hættu er til staðar þar til marktækur bati næst. Vegna þess að ekki er víst að bati náist á fyrstu vikum meðferðar eða lengur skal fylgjast náið með sjúklingum þar til slíkur bati hefur náðst. Almenn klínísk reynsla sýnir að hættu á sjálfsvígi getur aukist á fyrstu stigum bata.

Vitað er að sjúklingar með sögu um sjálfsvígstengda hegðun, eða sjúklingar sem fengið hafa verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð hefst, eru í meiri hættu á að fá sjálfsvígshugsanir eða gera sjálfsvígstilraunir, og því skal fylgjast náið með þeim meðan á meðferð stendur. Safngreining á klínískum rannsóknum á þunglyndislyfjum, með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með geðsjúkdóma sýndi aukna hættu á sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum yngri en 25 ára sem fengu þunglyndislyf samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Samhliða lyfjameðferð skal fylgjast náið með sjúklingum, einkum þeim sem eru í mikilli áhættu og sérstaklega snemma í meðferðinni og eftir breytingar á skömmtum. Benda skal sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) á nauðsyn þess að fylgjast með klínískri versnun, sjálfsvígshögðun eða -hugsunum og óvenjulegum breytingum á hegðun og að leita læknishjálpar strax ef slík einkenni koma fram.

Hjá sjúklingum með geðhvarfasýki getur breyting í geðhæðarfasa (manic phase) átt sér stað; ef sjúklingurinn kemst í geðhæðarfasa skal hættu meðferð með amitriptylíni.

Serótónínheilkenni

Samhliða notkun þríhringlaga þunglyndislyfja, þ.m.t. amitriptylins og annarra serótónínvirkra lyfja svo sem MAO-hemla (sjá kafla 4.3), tramadólis og búprenorfins, getur leitt til serótónínheilkennis, sem getur verið lífshættulegt (sjá kafla 4.5).

Ef klínískt tilefni er til samhliða meðferðar með öðrum serótónínvirkum lyfjum, að frátöldum MAO-hemlum (sjá kafla 4.3) er ráðlagt að fylgjast vandlega með sjúklingnum, einkum við upphaf meðferðarinnar og við skammtaaukningar.

Meðal einkenna serótónínheilkennis geta verið breytingar á geðrænu ástandi, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu (autonomic instability), frávik í starfsemi tauga og vöðva (neuromuscular abnormalities) og/eða einkenni frá meltingarvegi.

Ef grunur er um serótónínheilkenni á að íhuga að minnka skammta eða hættu meðferðinni, eftir því hve alvarleg einkennin eru.

Eins og lýst er um önnur geðlyf getur amitriptylín breytt insúlín- og glúkósatengdum viðbrögðum með hætti sem kallar á aðlögun á sykursýkismeðferð; auk þess getur þunglyndissjúkdómurinn sjálfur haft áhrif á glúkósajafnvægi sjúklinga.

Greint hefur verið frá ofurhita þegar þríhringlaga þunglyndislyf eru gefin samhliða andkólínvirkum eða sefandi lyfjum, einkum í heitu veðri.

Eftir langvarandi meðferð getur skyndileg stöðvun hennar valdið fráhrarfseinkennum, svo sem höfuðverk, lasleika, svefnleysi og skapstygð.

Gæta skal varúðar við notkun Amitriptyline hjá sjúklingum sem fá SSRI-lyf (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Næturvæta

Til að útiloka heilkenni langs QT-bils skal taka hjartalínurit áður en meðferð með amitriptylíni hefst.

Amitriptylín við ósjálfráðum þvaglátum skal ekki taka samhliða andkólinvirku lyfi. Sjálfsvígshugsanir og -hegðun geta einnig komið fram snemma í meðferð með þunglyndislyfjum við öðrum sjúkdómum en þunglyndi; því skal viðhafa sömu varúðarráðstafanir og við meðferð sjúklinga með þunglyndi þegar sjúklingar með ósjálfráð þvaglát eru meðhöndlaðir.

Alvarleg húðviðbrögð

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð, þ.m.t. lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, í tengslum við meðferð með amitriptylíni. Flestar þessara aukaverkana komu fram innan 2 til 6 vikna.

Þegar lyfinu er ávísað skal upplýsa sjúklinga um teikn og einkenni og fylgjast náið með þeim með tilliti til viðbragða í húð.

Ef teikn og einkenni sem benda til þessara viðbragða koma fram skal tafarlaust hætta meðferð með amitriptylín, ekki má hefja meðferð með amitriptylín hjá þessum sjúklingi á ný og íhuga skal aðra meðferð (eftir því sem við á).

Börn

Ekki liggja fyrir nein gögn um langtímaöryggi hjá börnum og unglingum að því er varðar vöxt, þroska og vitsmunalega og hegðunarlega þróun (sjá kafla 4.2).

Hjálparefni

Taflan inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Hugsanleg áhrif amitriptylíns á önnur lyf

Samsetningar sem eru frábendingar

MAO-hemlar (ósértækir og sértækir A (móklóbemíð) og B (selegilín)) – hætta á „serótónínheilkenni“ (sjá kafla 4.3).

Samsetningar sem eru ekki ráðlagðar

Adrenvirk lyf: Amitriptylín getur aukið áhrif adrenalíns, efedríns, ísóprenalíns, noradrenalíns, fenýlefríns og fenýlprópanólámíns (t.d. sem er að finna í staðdeyfi- og svæfingarlyfjum og nefstíflulosandi lyfjum) á hjarta- og æðakerfið.

Blokkar á adrenvirkar taugafrumur (adrenergic neuron blockers): Þríhringlaga þunglyndislyf geta unnið gegn blóðþrýstingslækkandi verkun lyfja sem hafa áhrif á miðtaugakerfið, svo sem guanetidíns, betanidíns, reserpíns, klónidíns og metýldópa. Ráðlegt er að endurskoða alla háþrýstingsmeðferð meðan á meðferð með þríhringlaga þunglyndislyfjum stendur.

Andkólinvirk lyf: Þríhringlaga þunglyndislyf geta aukið áhrif slíkra lyfja á augu, miðtaugakerfi, þarma og þvagblöðru; forðast skal samhliða notkun þessara lyfja vegna aukinnar hættu á garnalömun, ofurhita o.s.frv.

Lyf sem lengja QT-bilið, þ.m.t. lyf við hjartsláttartruflunum svo sem kínidín, andhistamínin astemízól og terfenadín, sum geðrofslyf (einkum pímozíð og sertindól), císapríð, halofantrín og sotalól geta aukið líkurnar á hjartsláttartruflunum frá sleglum þegar þau eru notuð með þríhringlaga þunglyndislyfjum.

Gæta skal varúðar þegar amitriptylín og metadón eru notuð samhliða, vegna hugsanlegra viðbótaráhrifa á QT-bilið og aukinnar hættu á alvarlegum áhrifum á hjarta- og æðakerfi. Einnig skal gæta varúðar við samhliða gjöf amitriptylíns og þvagræsilyfja sem valda blóðkalíumlækkun (t.d. fúrósemíðs).

Tíórídazín: Forðast skal samhliða gjöf amitriptylín og tíórídazíns (CYP2D6-hvarfefnis) vegna hömlunar á umbroti tíórídazíns og þar af leiðandi aukinnar hættu á aukaverkunum á hjarta.

Tramadól: Samhliða notkun tramadóls (CYP2D6-hvarfefnis) og þríhringlaga þunglyndislyfja (TCA-lyfja), svo sem amitriptylín, eykur hættuna á flogum og serótónínheilkenni. Auk þess getur þessi samsetning hamlað umbrotum tramadóls í virka umbrotsefnið og þar með aukið tramadólþéttni, sem getur hugsanlega valdið óþíóíðeitrun.

Sveppalyf svo sem flúkónazól og terbínafin auka sermisþéttni þríhringlaga lyfja og meðfylgjandi eiturhrif. Yfirlíð og torsade de pointes hafa átt sér stað.

Samsetningar sem krefjast varúðarráðstafana við notkun

Lyf sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið: Amitriptylín getur aukið slævandi áhrif áfengis, barbitúrata og annarra lyfja sem hafa bælandi áhrif á miðtaugakerfið.

Gæta skal varúðar við notkun amitriptylín samhliða búprenorfíni vegna aukinnar hættu á serótónínheilkenni, sem getur verið lífshættulegt ástand (sjá kafla 4.4).

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á amitriptylín

Þríhringlaga þunglyndislyf (TCA-lyf), þ.m.t. amitriptylín, umbrotna aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensímanna CYP2D6 og CYP2C19 í lifur, sem eru fjölforma í hópnum. Önnur ísóensím sem koma að umbrotum amitriptylín eru CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

CYP2D6-hemlar: Ýmis lyf geta verkað sem hemlar á CYP2D6-ísóensímið, t.d. sefandi lyf, serótónín-endurupptökuhemlar, betablokkar og lyf við hjartsláttartruflunum. Dæmi um sterka CYP2D6-hemla eru búprópíón, flúoxetín, paroxetín og kínidín. Þessi lyf geta valdið verulegri minnkun á umbrotum TCA-lyfja og talsverðri hækkun á plasmagildum. Íhuga skal að hafa eftirlit með plasmáþéttni TCA-lyfja þegar þau eru gefin samhliða öðrum lyfjum sem vitað er að eru sterkir CYP2D6-hemlar. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum amitriptylín (sjá kafla 4.2). Gæta skal varúðar þegar amitriptylín er gefið samhliða duloxetíni, sem er meðalsterkur CYP2D6 hemill.

Aðrir cýtókróm P450-hemlar: Címetídín, metýlfenídat og kalsíumgangalokar (t.d. diltíazem og verapamíl) geta hækkað plasmagildi þríhringlaga þunglyndislyfja og meðfylgjandi eiturhrif. Vart hefur orðið við að sveppalyf svo sem flúkónazól (CYP2C9-hemill) og terbínafin (CYP2D6-hemill) hækki sermisgildi amitriptylín og nortriptylín.

CYP3A4- og CYP1A2-ísóensím umbrjóta amitriptylín í minna mæli. Hins vegar var sýnt fram á að flúvoxamín (sterkur CYP1A2-hemill) jók plasmáþéttni amitriptylín, svo þessa samsetningu skal forðast. Búast má við klínískt mikilvægum milliverkunum við samhliða notkun amitriptylín og sterkra CYP3A4-hemla svo sem ketókónazóls, ítrakónazól og rítónavírs.

Þríhringlaga þunglyndislyf og sefandi lyf hamla umbrotum hvort annars, sem getur leitt til lækkaðs krampaþröskulds og floga. Nauðsynlegt kann að vera að aðlaga skammta þessara lyfja.

Cýtókróm P450-virkjar: Getnaðarvarnarlyf til inntöku, rífampicín, fenýtóín, barbitúröt, karbamazepín og Jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) geta aukið umbrot þríhringlaga þunglyndislyfja og valdið lækkaðri plasmagildi þríhringlaga þunglyndislyfja og minnkuðum viðbrögðum við þunglyndislyfjum.

Þegar etanól var til staðar jukust plasmáþéttni amitriptylín og nortriptylínþéttni.

Natríumvalpróat og valprómíð geta aukið plasmáþéttni amitriptylín. Því er mælt með klínísku eftirliti.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um amitriptylín að því er varðar útsetningu á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Notkun amitriptylíns er ekki ráðlögð á meðgöngu nema augljósa nauðsyn beri til og aðeins að undangengnu vandlegu mati á áhættu/ávinningi.

Við langvarandi notkun og eftir gjöf á síðustu vikum meðgöngu geta fráhrarfseinkenni komið fram hjá nýburum. Þar á meðal geta verið skapstygð, ofstæling (hypertonia), skjálfti, óregluleg öndun, að barnið drekki illa og hávær grátur og hugsanlega andkólnivirk einkenni (þvagteppa, hægðatregða).

Brjóstgjöf

Amitriptylín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk (sem nemur 0,6-1% af skammti móðurinnar). Ekki er unnt að útiloka hættu fyrir brjóstmylkinga. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með lyfinu.

Frjósemi

Amitriptylín minnkaði þungunartíðni hjá rottum (sjá kafla 5.3).

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif amitriptylíns á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Amitriptylín er róandi lyf. Gera má ráð fyrir að sjúklingar sem er ávísað geðlyfjum verði fyrir einhverri skerðingu á almennri athygli og einbeitingu og því skal ráðleggja þeim að gæta varúðar hvað varðar hæfni þeirra til aksturs og notkunar véla. Þessar aukaverkanir geta aukist vegna samhliða inntöku áfengis.

4.8 Aukaverkanir

Amitriptylín getur valdið aukaverkunum sem eru svipaðar aukaverkunum annarra þríhringlaga þunglyndislyfja. Sumar af neðangreindum aukaverkunum, t.d. höfuðverkur, skjálfti, athyglisraskanir, hægðatregða og minnkuð kynhvöt, geta einnig verið einkenni þunglyndis og minnka venjulega þegar þunglyndisástandið batnar.

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir á húð, þ.m.t. lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættulegar eða banvænar, í tengslum við meðferð með amitriptylíni (sjá kafla 4.4)

Í upptalningunni hér að neðan er notast við eftirfarandi skilgreiningar:

Flokkun eftir líffærum/viðurkennd heiti;

Mjög algengar (>1/10);

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

Sjaldgæfar (>1/1.000, <1/100);

Mjög sjaldgæfar (>1/10.000, <1/1.000);

Koma örsjaldan fyrir (<1/10.000);

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Viðurkennt heiti
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Beinmergsbæling, kyrningaleysi, hvítfrumnafæð, eósíníklafjöld, blóðflagnafæð.
Efnaskipti og næring	Mjög sjaldgæfar	Minnkuð matarlyst.

Efnaskipti og næring	Tíðni ekki þekkt	Lystarleysi, hækkun eða lækkun blóðsykursgilda.
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Árásarhneigð (aggression).
	Algengar	Ruglástand, minnkuð kynhvöt, órói.
	Sjaldgæfar	Ólmhugur (hypomania), geðhæð (mania), kvíði, svefnleysi, martraðir.
	Mjög sjaldgæfar	Óráð (hjá öldruðum sjúklingum), ofskynjanir, sjálfsvígshugsanir eða - hegðun*.
	Tíðni ekki þekkt	Vænisýki.
Taugakerfi	Mjög algengar	Svefnhöfgi, skjálfti, sundl, höfuðverkur, syfja, talröskun.
	Algengar	Athyglistuflanir, bragðskynstruflanir, náladofi, ósamhæfðar hreyfingar.
	Sjaldgæfar	Krampar.
	Koma örsjaldan fyrir	Hvíldaróþol, fjöltaugakvillar.
	Tíðni ekki þekkt	Utanstrýtukvilli.
Augu	Mjög algengar	Truflanir á sjónstillingu (accommodation disorder)
	Algengar	Ljósopsvíkkun.
	Koma örsjaldan fyrir	Bráðagláka.
	Tíðni ekki þekkt	Augþurrkur.
Eyru og vöndurhús	Sjaldgæfar	Eyrnasuð.
Hjarta	Mjög algengar	Hjartsláttarónot, hraðtaktur.
	Algengar	Gáttaslegla rof, greinrof.
	Sjaldgæfar	Lostástand (collapse conditions), versnun hjartabilunar.
	Mjög sjaldgæfar	Hjartsláttartruflanir.
	Koma örsjaldan fyrir	Hjartavöðvakvillar, torsades de pointes.
	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmishjartavöðvabólga.
Æðar	Mjög algengar	Réttstöðulágþrýstingur.
	Sjaldgæfar	Háþrýstingur.
	Tíðni ekki þekkt	Ofhitnun.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Stíflað nef.
	Koma örsjaldan fyrir	Ofnæmisbólga í lungnablöðrum og lungnavef (lungnablöðrubólga og Löfflerheilkenni).
Meltingarfæri	Mjög algengar	Munnþurrkur, hægðatregða, ógleði.
	Sjaldgæfar	Niðurgangur, uppköst, bjúgur í tungu.
	Mjög sjaldgæfar	Stækkun á munnvatnskirtlum, garnalömun.
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Skert lifrarstarfsemi (t.d. lifrarsjúkdómur vegna gallteppu).
	Mjög sjaldgæfar	Gula.
	Tíðni ekki þekkt	Lifrabólga.
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Ofsvitnun.

	Sjaldgæfar	Útbrot, ofsakláði, andlitsbjúgur.
	Mjög sjaldgæfar	Hárlos, ljósnæmisviðbrögð.
	Tíðni ekki þekkt	Lyfjaviðbrögð með eósíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)
Nýru og þvagfæri	Algengar	Þvaglátstruflanir.
	Sjaldgæfar	Þvagteppa.
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Stíningarörðugleikar.
	Sjaldgæfar	Mjólkurflæði.
	Mjög sjaldgæfar	Brjóstastækkun hjá karlmönnum (gynaecomastia).
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta, þorsti.
	Mjög sjaldgæfar	Sótthiti.
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Þyngdaraukning.
	Algengar	Óeðlilegt hjartalínurit, lenging QT-bils í hjartalínuriti, lenging á QRS-komplex í hjartalínuriti, blóðnatríumlækkun.
	Sjaldgæfar	Aukinn þrýstingur í augum.
	Mjög sjaldgæfar	Þyngdartap. Óeðlilegar niðurstöður lífrarprófa, hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði, aukning transamínasa.

*Greint hefur verið frá tilfellislysingum um sjálfsvígshugsanir eða -hegðun meðan á meðferð með amitriptylíni stóð eða rétt eftir að henni lauk (sjá kafla 4.4).

Faraldsfræðilegar rannsóknir, sem voru aðallega gerðar hjá 50 ára og eldri sjúklingum, sýna aukna hættu á beinbrotum hjá sjúklingum sem fá SSRI-lyf og TCA-lyf. Verkunarhátturinn sem leiðir til þessarar áhættu er óþekktur.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Andkólinvirk einkenni: Ljósopsvíkkun, hraðtaktur, þvagteppa, þurr slímhúð, minnkuð hreyfivirkni í þörmum. Krampar. Hiti. Skyndileg bæling miðtaugakerfis. Minnkuð meðvitund sem þróast í dá. Öndunarbæling.

Einkenni frá hjarta: Hjartsláttartruflanir (sleglahraðsláttur, torsade de pointes, sleglatif). Hjartalínurit sýna með einkennandi hætti lengt PR-bil, breikkun á QRS-komplex, QT-lengingu, flatari T-bylgju eða umhverfingu hennar, ST-lækkun og mismunandi stig gáttasleglarofs sem þróast í hjartastopp. Yfirleitt er góð fylgni milli breikkunar á QRS-komplex og alvarleika eiturhrifa eftir bráða ofskömmun. Hjartabilun, lágþrýstingur, hjartalost. Efnaskiptablóðsýring, blóðkalíumlækkun, blóðnatríumlækkun. Í eftirliti eftir markaðssetningu og útgefnum ritum hefur verið tilkynnt um að komið hafi í ljós undirliggjandi Brugada heilkenni og Brugada mynstur á hjartalínuriti við ofskömmun amitriptylín.

Inntaka 750 mg eða meira hjá fullorðnum getur valdið alvarlegum eiturhrifum. Áhrifin við ofskömmun aukast með samhliða inntöku áfengis og annarra geðvirkra efna. Viðbrögð við ofskömmun eru talsvert breytileg eftir einstaklingum. Ofskömmun amitriptylín hjá börnum getur haft alvarlegar afleiðingar. Börnum er einkum hætt við dá, eiturhrifum á hjarta, öndunarbælingu,

flogum, blóðnatríumlækkun, svefnhöfuga, skútahraðtakti, syfju, ógleði, uppköstum og blóðsykurshækkun..

Við vöknun, hugsanlega aftur ruglkennt ástand, órói og ofskynjanir og ósamhæfðar hreyfingar.

Meðferð

1. Innlögn á sjúkrahús (gjörgæsludeild) ef þörf krefur. Meðferð er í samræmi við einkenni og stuðningsmeðferð.
2. Metið og meðhöndlið öndunarveg, öndun og blóðrás eftir því sem við á. Tryggið aðgengi í bláæð. Náið eftirlit, jafnvel í tilvikum sem virðast einföld.
3. Kannið klínísk sérkenni. Kannið þvagefni og blóðsölt – athugið hvort kalíum er lágt og hafið eftirlit með þvagútskilnaði. Kannið slagæðablóðgös – leitið að blóðsýringu. Takið hjartalínurit – leitið að $QRS > 0,16$ sekúndur
4. Gefið ekki flúmazeníl sem mótlyf við eiturrhifum benzodíazepíns við blandaða ofskömmtum.
5. Íhugið magaskolun aðeins ef hægt er að framkvæma hana innan einnar klukkustundar frá hugsanlega banvænni ofskömmtum.
6. Gefið 50 g af lyfjakolum ef innan við ein klukkustund er liðin frá inntöku.
7. Opnu í öndunarvegi er haldið við með barkaþræðingu, þegar þörf krefur. Notkun öndunarvélar er ráðlögð til að koma í veg fyrir hugsanlegt öndunarstopp. Stöðugt eftirlit með hjartastarfsemi með hjartalínuriti í 3-5 daga. Meðferð við eftirfarandi skal ákveða í hverju tilviki fyrir sig:
 - Breið QRS-bil, hjartabilun og hjartsláttartruflanir frá sleglum
 - Blóðrásarbilun
 - Lágbrýstingur
 - Ofhitnun
 - Krampar
 - Efnaskiptablóðsýring.
8. Óróa og krampa má meðhöndla með díazepamí.
9. Hafa skal eftirlit með sjúklingum sem sýna merki um eiturrhif, í að minnsta kosti 12 klukkustundir.
10. Hafið eftirlit með sjúklingnum með tilliti til rákvöðvalýsu ef hann hefur verið meðvitundarlaus í töluverðan tíma.
11. Vegna þess að ofskömmtum er oft vísvitandi getur sjúklingurinn reynt sjálfsvíg með öðrum hætti meðan á bataferli stendur. Dauðsföll vegna vísvitandi eða óviljandi ofskömmunar hafa átt sér stað með þessum flokki lyfja.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Þunglyndislyf, ósértækir mónóamín-endurupptökuhemlar (þríhringlaga þunglyndislyf)
ATC-flokkur: N06AA09

Verkunarháttur

Amitriptylín er þríhringlaga þunglyndislyf og verkjalyf. Það hefur töluverð andkólínvirk og róandi áhrif. Það kemur í veg fyrir endurupptöku og þar af leiðandi óvirkjun noradrenalíns og serótóníns í taugaendum. Sé komið í veg fyrir endurupptöku þessara mónóamín-taugaboðefna eykur það virkni þeirra í heilanum. Þetta virðist tengjast þunglyndisleysandi áhrifum.

Verkunarhátturinn felur einnig í sér blokkandi áhrif á jónagöng, á natríum-, kalíum- og NMDA-göng, bæði í miðtaugakerfi og í mænu. Áhrifin á noradrenalín, natríum og NMDA eru verkunarhættir sem vitað er að eiga hlut í því að viðhalda fyrirbyggjandi meðferð við taugaverkjum og þrálátum spennuhöfuðverk og fyrirbyggjandi meðferð við mígreni. Verkjastillandi verkun amitriptylíns tengist ekki verkun þess gegn þunglyndi.

Þrihringlaga þunglyndislyf hafa sækni í múskarín- og histamín H1-viðtaka í mismiklum mæli.

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi amitriptylín í meðferðum við eftirfarandi hjá fullorðnum:

- Alvarlegu þunglyndi (MDD)
- Taugaverk
- Fyrirbyggjandi meðferð við þrálátum spennuhöfuðverki (CTTH)
- Fyrirbyggjandi meðferð við mígreni

Sýnt hefur verið fram á verkun og öryggi amitriptylín í meðferðum við ósjálfráðum næturþvaglátum hjá börnum á aldrinum 6 ára og eldri (sjá kafla 4.1).

Upplýsingar um ráðlagða skammta er að finna í kafla 4.2. Til meðferðar við þunglyndi hafa skammtar allt að 200 mg á dag og einstaka sinnum allt að 300 mg á dag verið notaðir hjá sjúklingum með alvarlegt þunglyndi á sjúkrahúsum.

Áhrif gegn þunglyndi og verkjastillandi áhrif koma venjulega fram eftir 2-4 vikur; róandi verkun er ekki seinkuð.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Filmuhúðaðar töflur

Amitriptylin Abcur 10 mg filmuhúðaðar töflur Amitriptyline 25 mg filmuhúðaðar töflur
Inntaka á töflunum leiðir til hámarkssermisgilda eftir u.þ.b. 4 klst. ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ klst.; á bilinu 1.93-7.98 klst.). Eftir inntöku á 50 mg er meðalgildi $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; á bilinu 10,85-45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmól/l, á bilinu 39,06-164,52 nmól/l). Meðaltal heildaraðgengis við inntöku er 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; á bilinu 0,219-0,756).

Amitriptylin Abcur 50 mg filmuhúðaðar töflur

Eftir inntöku frásogast amitriptylín hægt en algjörlega. Vegna tíðrar seinkunar á för um meltingarveg næst hámarkspéttni í plasma eftir 1 til 5 (-8) klst.

Altækt aðgengi er um 50% af inndælingu í bláæð.

Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál (V_d) $_{\beta}$ eftir gjöf í bláæð er 1.221 ± 280 l; á bilinu 769-1.702 l (16 ± 3 l/kg).

Próteinbinding í plasma er um 95%.

Amitriptylín og aðalumbrotsefnið nortriptylín berast yfir fylgju.

Hjá konum með barn á brjósti skiljast amitriptylín og nortriptylin út í brjóstamjólki í litlu magni. Hlutfall mjólkurpéttni samanborið við plasmapéttni hjá konum er um 1:1. Áætluð útsetning ungbarna (amitriptylín + nortriptylín) er að meðaltali 2% af viðkomandi amitriptylínsskammti móður, sem fer eftir þyngd (í mg/kg) (sjá kafla 4.6).

Umbrot

In vitro fara umbrot amitriptylín aðallega fram með demetyleringu (CYP2C19, CYP3A4) og hýdroxyleringu (CYP2D6) og síðan tengingu við glúkúrónsýru. Önnur ísóensím sem koma að ferlinu eru CYP1A2 og CYP2C9.

Umbrot eru háð genafjölbreytni. Helsta umbrotsefnið er amínafleiðan, nortriptylín.

Nortriptylín er öflugri hemill noradrenalíns en serótónínupptöku, en amitriptylín hamlar upptöku noradrenalíns og serótóníns jafnvel. Önnur umbrotsefni svo sem cis- og trans-10-hýdroxyamitriptylín og cis- og trans-10-hýdroxynortriptylín hafa sömu lýsingu og nortriptylín en eru töluvert veikari. Demetylnortriptylín og amitriptylín N-oxíð eru aðeins til staðar í plasma í mjög litlu magni; hið síðara

er næstum óvirkt. Öll umbrotsefni eru minna andkólinvirk en amitriptylín og nortriptylín. Í plasma er heildarmagn 10-hýdroxýnortriptylíns ríkjandi en flest umbrotsefni eru samtengd.

Brotthvarf

Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) amitriptylíns eftir inntöku er um 25 klst. ($24,65 \pm 6,31$ klst.; á bilinu 16,49-40,36 klst.). Meðalheildarúthreinsun (Cl_s) er $39,24 \pm 10,18$ l/klst., á bilinu 24,53-53,73 l/klst.

Útskilnaður fer aðallega fram með þvagi. Brotthvarf óbreytts amitriptylíns um nýru er óverulegt (u.þ.b. 2%).

Plasmagildi amitriptylíns + nortriptylíns við jafnvægi næst innan viku hjá flestum sjúklingum, og við jafnvægi fela plasmagildin í sér u.þ.b. jafna hluta af amitriptylíni og nortriptylíni allan sólarhringinn eftir meðferð með hefðbundnum töflum 3 sinnum á dag.

Aldraðir sjúklingar

Hjá öldruðum sjúklingum hefur verið sýnt fram á lengri helmingunartíma og lækkuð úthreinsunargildi eftir inntöku (Cl_o) vegna minni umbrotshraða.

Skert lifrarstarfsemi

Skert lifrarstarfsemi getur dregið úr útdrætti í lifur, sem leiðir til hærri plasmagilda, og skal gæta varúðar við lyfjaskömmun hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Nýrnabilun hefur engin áhrif á lyfjahvörf.

Genafjölbreytni

Umbrot eru háð genafjölbreytni (CYP2D6 og CYP2C19) (sjá kafla 4.2).

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Plasmabéttni amitriptylíns og nortriptylíns er mjög mismunandi milli einstaklinga og ekki hefur verið sýnt fram á einfalda fylgni við meðferðarsvörum.

Meðferðarbéttni í plasma við alvarlegu þunglyndi (major depression) er u.þ.b. 80-200 ng/ml (\approx 280-700 nmól/l) (fyrir amitriptylín + nortriptylín). Gildi yfir 300-400 ng/ml tengjast aukinni hættu á truflun í hjartaleiðni í formi lengingar á QRS-komplex eða gáttasleglarofs (AV-block).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Amitriptylín hafði blokkandi áhrif á jónagöng, sem sjá um endurskautun slegla (hERG-göng), á efra míkromólabili meðferðarbéttni í plasma. Því getur amitriptylín aukið hættuna á hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.4).

Hugsanlegar eiturverkanir amitriptylíns á erfðaefni hafa verið rannsakaðar í ýmsum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum. Þótt ósamræmi hafi verið í niðurstöðum þessara rannsókna að hluta til er einkum ekki hægt að útiloka möguleikann á að framkalla litningafrávik. Langtímarannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa ekki farið fram.

Í æxlunarráttóknum komu ekki fram vansköpunaráhrif hjá músum, rottum eða kaninum þegar amitriptylín var gefið til inntöku í skömmtum á bilinu 2-40 mg/kg/dag (allt að 13 sinnum ráðlagður hámarksskammtur, sem er 150 mg/dag eða 3 mg/kg/dag af amitriptylíni fyrir sjúkling sem vegur 50 kg). Hins vegar bentu gögn úr birtum rannsóknum til hættu á vansköpun og töfum við beinmyndun músa, hamstra, rottna og kanína við 9-33 sinnum ráðlagðan hámarksskammt. Hugsanleg tengsl voru við áhrif á frjósemi hjá rottum, þ.e. lægri þungunartíðni. Ástæða áhrifanna á frjósemi er óþekkt.

6 LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat
Kornsterkja
Póvídón
Magnesíumsterat
Talkúm
Pólývínýlalkóhól
Makrógól
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Glas: 5 ár

Þynnupakkning: 5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glas: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Þynnupakkning: Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið þynnuna í ytri öskjunni til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE-glas með PP-loki: 20 og 100 töflur.

PVC-/álþynnupakkning: 20 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Abcur AB
Box 1451
251 14 Helsingborg
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

10 mg: IS/1/17/025/01

25 mg: IS/1/17/025/02

50 mg: IS/1/17/025/03

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. mars 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

26. nóvember 2025.