

**Vedlegg III**

**PREPARATOMTALE,  
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Merk:

Denne produktinformasjonen er resultatet av henvisningsprosedyren som denne kommisjonsbeslutningen relaterer til.

Produktinformasjonen kan senere oppdateres av medlemsstatens kompetente myndigheter, i samarbeid med referanse-medlemsstaten, etter hva som passer, i samsvar med prosedyrene som er nedlagt i kapittel 4 av tittel III i direktiv 2001/83/EF.

## **PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Saroten og andre berørte navn 25 mg depotkapsler, harde  
Saroten og andre berørte navn 50 mg depotkapsler, harde  
Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

[Fylles ut nasjonalt]

## 3. LEGEMIDDELFORM

[Fylles ut nasjonalt]

<[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting]  
Tabletten kan deles inn i 3 like doser.>

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Saroten og andre berørte navn er indisert for:

- behandling av depressiv lidelse hos voksne
- behandling av nevropatisk smerte hos voksne
- profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine (CTTH) hos voksne
- profylaktisk behandling av migrene hos voksne
- behandling av nattlig enurese hos barn fra 6 år og oppover når organ-patologi, inkludert spina bifida og relaterte sykdommer, er blitt utelukket og ingen respons er oppnådd med alle andre ikke-medikamentelle og medikamentelle behandlinger, inkludert antispasmodikum og vasopressin-relaterte produkter. Dette legemiddelet skal bare foreskrives av helsepersonell med ekspertise i håndtering av vedvarende enurese.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Ikke alle doseringsplaner kan oppnås med alle farmasøytiske former/styrker. Den aktuelle formuleringen/styrken bør velges for startdoser og eventuelle økte påfølgende doser.

#### Depressiv lidelse

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

#### *Voksne*

Innledningsvis 50 mg om kvelden. Hvis nødvendig kan dosen økes med 25 mg eller 50 mg etter én uke opp til 150 mg daglig.

Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

<[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting]

På grunn av de to delestrekene kan Saroten og andre berørte navn 75 mg deles i tre deler. Doseringen kan derfor økes i trinn på 25 mg amitriptylinhydroklorid>.

*Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom*

Innledningsvis 25 mg om kvelden.

Den daglige dosen kan økes opp til 100 mg – 150 mg, avhengig av den enkelte pasientens respons og tolerabilitet.

Daglige doser over 100 mg skal brukes med forsiktighet.

Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

*Pediatrisk populasjon*

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom yngre enn 18 år, da sikkerhet og -effekt ikke har blitt etablert (se pkt. 4.4.).

*Behandlingsvarighet*

Den antidepressive effekten setter vanligvis inn etter 2 – 4 uker. Behandling med antidepressiva er symptomatisk og skal derfor fortsette så lenge det anses nødvendig, vanligvis opptil 6 måneder etter bedring for å hindre tilbakefall.

*Nevropatisk smerte, profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine og migreneprofylakse hos voksne*

Pasientene bør titreres individuelt til dosen som gir tilstrekkelig smertelindring med tolerable bivirkninger. Generelt sett skal den laveste, effektive dosen brukes i kortest mulig tid nødvendig for å behandle symptomene.

*Voksne*

Startdosen bør være på 10 mg - 25 mg om kvelden.

Anbefalte doser er 25 mg - 75 mg om kvelden. Doser over 100 mg bør brukes med forsiktighet.

Den smertelindrende effekten sees vanligvis etter 2 – 4 ukers behandling.

*Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom*

Startdosen bør være på 10 mg - 25 mg om kvelden.

Doser over 75 mg skal brukes med forsiktighet.

Det anbefales generelt å starte behandlingen med en dose i det lavere doseringsintervallet anbefalt for voksne. Dosen kan økes, avhengig av den individuelle pasientens respons og tolerabilitet.

*Pediatrisk populasjon*

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom yngre enn 18 år, da sikkerhet og -effekt ikke har blitt etablert (se pkt. 4.4.).

*Behandlingsvarighet*

*Nevropatisk smerte*

Behandlingen er symptomatisk og skal derfor fortsette så lenge det anses nødvendig. Hos mange pasienter kan behandlingen være nødvendig i flere år. En regelmessig revurdering anbefales for å bekrefte at forlenget behandling fortsatt er egnet for pasienten.

*Profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine og migreneprofylakse hos voksne*

Behandlingen skal vedvare så lenge det anses nødvendig. Regelmessig revurdering anbefales for å bekrefte at forlenget behandling fortsatt er egnet for pasienten.

### Nattlig enurese

#### *Pediatrisk populasjon*

De anbefalte dosene for:

- barn fra 6 til 10 år: 10 mg - 20 mg. En bedre egnet legemiddelform legemiddelform bør benyttes for denne aldersgruppen.
- barn fra 11 år og oppover: 25 mg – 50 mg daglig

Dosen bør økes gradvis.

Dosen gis 1–1½ time før sengetid.

EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom.

#### *Behandlingens varighet*

Maksimum behandlingstid skal ikke overstige 3 måneder.

Hvis gjentatte kurer med amitriptylin er nødvendig, bør en medisinsk vurdering gjøres hver 3. måned.

Når behandlingen avsluttes, skal amitriptylin nedtrappes gradvis.

### Spesielle populasjoner

#### *Redusert nyrefunksjon*

Dette legemidlet kan gis i vanlige doser til pasienter med nyresvikt.

#### *Redusert leverfunksjon*

Det er tilrådelig med forsiktig dosering og serumnivåbestemmelse hvis mulig.

#### *Cytokrom P450-hemmere av CYP2D6*

Avhengig av individuell respons, bør en lavere dose av amitriptylin vurderes dersom en sterk CYP2D6-hemmer (for eksempel bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) blir lagt til amitriptylin-behandlingen (se pkt 4.5).

#### *Kjente dårlige metaboliserere av CYP2D6 eller CYP2C19*

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

### Administrasjonsmåte

Saroten og andre berørte navn er til peroral bruk.

<[Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde ]

Kapslene skal svelges med vann.

Kapslene kan imidlertid åpnes og pelletene kan svelges med kald drikk eller eksempelvis yoghurt. Pelletene må ikke tygges.>

<[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting]

Saroten 75 mg tabletter med modifisert frisetting er delbare tabletter med to delestreker. Delestreken forenkler delingen av tablettene i 3 deler. Tablettedelene som ikke skal brukes, kan oppbevares i reservoaret i tabletteskjen inntil neste administrering.

Tablettene skal svelges med vann og tas uavhengig av måltider.>

### Seponering av behandling

Når behandlingen avsluttes, skal legemidlet gradvis nedtrappes over flere uker.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nylig hjerteinfarkt. Enhver grad av hjerteblokk eller forstyrrelser i hjerterytmen og koronar arterieinsuffisiens.

Samtidig behandling med MAO-hemmere (monoaminoksidase-hemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av amitriptylin og MAO-hemmere kan medføre serotonergt syndrom (en kombinasjon av symptomer, muligens inkludert agitasjon, forvirring, tremor, myoklonus og hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan startes 14 dager etter seponering av irreversible ikke-selektive MAO-hemmere og minimum én dag etter seponering av den reversible moklobemid. Behandling med MAO-hemmere kan startes 14 dager etter seponering av amitriptylin.

Alvorlig leversykdom.

Hos barn under 6 år.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hjerterytmier og alvorlig hypotensjon vil sannsynligvis oppstå ved høy dose. Dette kan også forekomme hos pasienter med allerede eksisterende hjertesykdom som bruker normal dose.

### Forlenget QT-intervall

Tilfeller med forlenget QT-intervall og arytmi har vært rapportert etter markedsføring. Forsiktighet tilrådes hos pasienter med betydelig bradykardi, hos pasienter med ukompensert hjertesvikt, eller hos pasienter som samtidig tar QT-forlengende legemidler. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) er kjent som tilstander som øker proarytmisk risiko.

Anestesi gitt under tri-/tetrasyklisk antidepressivabehandling kan øke risikoen for arytmier og hypotensjon. Hvis mulig skal dette legemidlet seponeres flere dager før en operasjon. Hvis akutt kirurgi er uunngåelig, bør anestesilegen informeres om at pasienten blir behandlet med dette.

Ekstra forsiktighet er nødvendig hvis amitriptylin gis til pasienter med hypertyroidisme eller de som får skjoldbruskmedisiner, siden hjerterytmier kan utvikle seg.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampelidelser, urinretensjon, prostatahypertrofi, hypertyreoidisme, paranoid symptomatologi og avansert lever- eller hjerte-og karsykdommer, pylorusstenose og paralytisk ileus.

Hos pasienter med den sjeldne tilstanden grunt forkammer og trang kammervinkel, kan anfall av akutt glaukom på grunn av utvidelse av pupillen bli fremkalt.

### Selvmed/selvmedstanker

Depresjon er forbundet med økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden forbedring kanskje ikke skjer i de første behandlingsukene, bør pasientene overvåkes nøye til denne forbedringen oppnås. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk, og bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsatferd med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter under 25 år.

Nøye overvåking av pasienter, særlig de med høy risiko, bør følge legemiddelbehandlingen, spesielt tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør varsles om behovet for å overvåke klinisk forverring, selvmordsatferd eller -tanker og uvanlige endringer i atferden. De må også oppfordres til å søke medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Hos manisk-depressive kan det oppstå en dreining mot den maniske fasen. Hvis pasienten går inn i en manisk fase, skal amitriptylin seponeres.

Som beskrevet for andre psykofarmaka, kan amitriptylin endre insulin- og glukose-respons som krever justering av den antidiabetiske behandlingen hos diabetespasienter. I tillegg kan den depressive sykdommen i seg selv påvirke pasientens glukosebalanse.

Hyperpyreksi har blitt rapportert med trisykliske antidepressiva når det gis sammen med antikolinergika eller med nevroleptika, spesielt i varmt vær.

Etter langvarig administrasjon kan plutselig seponering gi abstinenssymptomer som hodepine, malaise, insomni og irritabilitet.

Amitriptylin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får SSRI (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### Nattlig enurese

EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom.

Amitriptylin som brukes for enurese skal ikke kombineres med et antikolinerg legemiddel.

Selvmordstanker og -atferd kan også utvikles under tidlig behandling med antidepressiva for andre lidelser enn depresjon. De samme forholdsreglene som observeres ved behandling av pasienter med depresjon bør derfor følges ved behandling av pasienter med enurese.

#### Pediatrik populasjon

Langsiktige sikkerhetsdata for barn og ungdom angående vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.2).

<[Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde]

#### Hjelpestoffer

Pelletene i kapselen inneholder sukrose.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel, bør ikke bruke dette legemidlet.>

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### **Muligheten for at amitriptylin påvirker andre legemidler**

##### Kontraindiserte kombinasjoner

*MAO-hemmere (ikke-selektive så vel som selektive A (moklobemid) og B (selegilin))* – risiko for “serotonergt syndrom” (se pkt. 4.3).

##### Kombinasjoner som ikke anbefales

*Sympatomimetika:* Amitriptylin kan potensere den kardiovaskulære effekten av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin og fenylpropanolamin (som for eksempel finnes i lokale og generelle anestetika og neseppray).

*Adrenergika:* Trisykliske antidepressiva kan motvirke den antihypertensive effekten av sentralt virkende antihypertensiva som guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin og metyldopa. Det anbefales å evaluere all behandling med antihypertensiva under behandling med trisykliske antidepressiva.

*Antikolinerga:* Trisykliske antidepressiva kan potensere effekten av disse legemidlene på øyet, sentralnervesystemet, tarm og blære. Samtidig bruk bør unngås på grunn av økt risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi, osv.

*Legemidler som forlenger QT-intervallet,* inkludert antiarytmika som kinidin, antihistaminene astemizol og terfenadin, enkelte antipsykotika (særlig pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øke risikoen for ventrikulære arytmier hvis de tas med trisykliske antidepressiva. Vis forsiktighet ved samtidig bruk av amitriptylin og metadon på grunn av muligheten for additive effekter på QT-intervallet og økt risiko for alvorlige kardiovaskulære effekter. Forsiktighet anbefales også ved samtidig bruk av amitriptylin og diuretika som induserer hypokalemi (for eksempel furosemid).

*Tioridazin:* Samtidig administrering av amitriptylin og tioridazin (CYP2D6-substrat) bør unngås på grunn av hemming av tioridazin-metabolisme og dermed økt risiko for kardiale bivirkninger.

*Tramadol:* Samtidig bruk av tramadol (et CYP2D6-substrat) og trisykliske antidepressiva (TCA), for eksempel amitriptylin, øker risikoen for anfall og serotonergt syndrom. Dessuten kan denne kombinasjonen hemme metabolismen av tramadol til den aktive metabolitten, og derved øke tramadol-konsentrasjoner som potensielt forårsaker opioid toksisitet.

*Soppmidler* som flukonazol og terbinafin øker serumkonsentrasjonen av trisykliske antidepressiva og kan medføre økt toksisitet. Synkope og torsade de pointes har forekommet.

#### Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

*CNS-depressiva:* Amitriptylin kan øke de sedative effektene av alkohol, barbiturater og andre CNS-depressiva.

#### **Muligheten for at andre legemidler påvirker amitriptylin**

Trisykliske antidepressiva (TCA), inkludert amitriptylin, blir primært metabolisert av de hepatiske cytokrom P450 isozymene CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i populasjonen. Andre isozymer involvert i metabolismen av amitriptylin er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

*CYP2D6-hemmere:* CYP2D6-isozymeret kan inhiberes av en rekke legemidler, for eksempel nevroleptika, serotonin reopptakshemmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på sterke CYP2D6-hemmere inkluderer bupropion, fluoksetin, paroksetin og kinidin. Disse legemidlene kan gi betydelige reduksjoner i TCA-metabolismen og markante økninger i plasmakonsentrasjonen. Vurder å overvåke TCA-plasmanivåene når en TCA skal gis samtidig med et annet legemiddel som er kjent for å være en hemmer av CYP2D6. Dosejustering av amitriptylin kan bli nødvendig (se pkt. 4.2).

*Andre cytokrom P450-hemmere:* Cimetidin, metylfenidat og kalsiumkanalblokkere (for eksempel diltiazem og verapamil) kan øke plasmanivået av trisykliske antidepressiva og ledsagende toksisitet. Det er sett at antimykotika som flukonazol (CYP2C9-hemmer) og terbinafin (CYP2D6-hemmer) har økt serumnivåene av amitriptylin og nortriptylin.

*CYP3A4- og CYP1A2-isozymer* metaboliserer amitriptylin i mindre grad. Fluvoksamin (sterk CYP1A2-hemmer) viste seg imidlertid å øke amitriptylin plasmakonsentrasjonen, og denne

kombinasjonen bør unngås. Klinisk relevante interaksjoner kan forventes ved samtidig bruk av amitriptylin og sterke CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itraconazol og ritonavir.

*Trisykliske antidepressiva og nevroleptika* hemmer metabolismen av hverandre. Dette kan føre til en redusert krampeterskel og anfall. Det kan bli nødvendig å justere dosen av disse legemidlene.

*Cytokrom P450-indusere:* Perorale prevensjonsmidler, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin og johannesurt (*hypericum perforatum*) kan øke metabolismen av trisykliske antidepressiva og resultere i lavere plasmanivåer av trisykliske antidepressiva og redusert antidepressiv respons.

*I nærvær av etanol* økte plasmakonsentrasjonen av fritt amitriptylin og nortriptylinkonsentrasjonen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

For amitriptylin er bare begrensede kliniske data tilgjengelig ang. eksponering under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amitriptylin anbefales ikke under graviditet hvis ikke strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Under kronisk bruk og etter administrasjon i de siste ukene av svangerskapet, kan neonatale abstinenssymptomer forekomme. Dette kan inkludere irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak, kraftig gråting og mulige antikolinerge symptomer (urinretensjon, forstoppelse).

##### Amming

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

##### Fertilitet

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

Ingen data om effektene av amitriptylin på human fertilitet er tilgjengelig.

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Amitriptylin er et sedativa.

Pasienter som er foreskrevet psykotrope legemidler kan forventes å ha en viss svekkelse i generell oppmerksomhet og konsentrasjon, og bør advares om deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan forsterkes ved samtidig inntak av alkohol.

#### **4.8 Bivirkninger**

Amitriptylin kan indusere bivirkninger på samme måte som andre trisykliske antidepressiva. Noen av bivirkningene nevnt nedenfor, for eksempel hodepine, tremor, oppmerksomhetsforstyrrelser, forstoppelse og nedsatt libido kan også være symptomer på depresjon, og vil normalt avta når depresjonen bedres.

I oppføringen nedenfor brukes følgende inndeling:

MedDRA database for organklassesystem (SOC) / foretrukket betegnelse:

Svært vanlige (> 1/10);

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

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

Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)

Svært sjeldne (<1/10 000)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

| MedDRA SOC                                   | Frekvens        | Foretrukket betegnelse                                                                                           |
|----------------------------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer       | Sjeldne         | Benmargsdepresjon, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni.                                        |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Sjeldne         | Nedsatt appetitt.                                                                                                |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede lidelser  | Ikke kjent      | Anoreksi, økt eller redusert blodsukkernivå.                                                                     |
| Psykiatriske lidelser                        | Svært vanlige   | Aggresjon                                                                                                        |
|                                              | Vanlige         | Forvirringstilstand, redusert libido, agitasjon.                                                                 |
|                                              | Mindre vanlige  | Hypomani, mani, angst, insomni, mareritt.                                                                        |
|                                              | Sjeldne         | Delirium (hos eldre pasienter), hallusinasjoner (hos pasienter med schizofreni), selvmordstanker eller -atferd*. |
|                                              | Ikke kjent      | Paranoia.                                                                                                        |
| Nevrologiske sykdommer                       | Svært vanlige   | Somnolens, tremor, svimmelhet, hodepine, døsighet, talevansker (dysartri).                                       |
|                                              | Vanlige         | Oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, parestesi, ataksi.                                                        |
|                                              | Mindre vanlige  | Krampe.                                                                                                          |
|                                              | Svært sjeldne   | Akatisi, polyneuropati.                                                                                          |
|                                              | Ikke kjent      | Ekstrapyramidal sykdom.                                                                                          |
| Øyesykdommer                                 | Svært vanlige   | Akkomodasjonsforstyrrelser.                                                                                      |
|                                              | Vanlige         | Mydriasis.                                                                                                       |
|                                              | Svært sjeldne   | Akutt glaukom.                                                                                                   |
| Sykdommer i øre og labyrint                  | Mindre vanlige  | Tinnitus.                                                                                                        |
| Hjertesykdommer                              | Svært vanlige   | Hjertebank, takykardi.                                                                                           |
|                                              | Vanlige         | Atrioventrikulært blokk, grenblokk.                                                                              |
|                                              | Mindre vanlige  | Kollapsforhold, forverring av hjertesvikt.                                                                       |
|                                              | Sjeldne         | Arytmi.                                                                                                          |
|                                              | Svært sjeldne   | Kardiomyopati, torsades de pointes.                                                                              |
|                                              | Ikke kjent      | Myokarditt grunnet overfølsomhet.                                                                                |
| Karsykdommer                                 | Svært vanlige   | Ortostatisk hypotensjon.                                                                                         |
|                                              | Mindre uvanlige | Hypertensjon.                                                                                                    |

|                                                           |                |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    | Ikke kjent     | Hypertermi.                                                                                              |
|                                                           | Svært vanlig   | Tett nese.                                                                                               |
|                                                           | Svært sjeldne  | Allergisk inflammasjon i henholdsvis lungealveolene og i lungevevet (alveolitt, Lofflers syndrom).       |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Svært vanlige  | Tørr munn, forstoppelse, kvalme.                                                                         |
|                                                           | Mindre vanlige | Diaré, oppkast, tungeødem.                                                                               |
|                                                           | Sjeldne        | Forstørret spyttkjertel, paralytisk ileus.                                                               |
| Sykdommer i lever og galleveier                           | Sjeldne        | Gulsott.                                                                                                 |
|                                                           | Mindre vanlige | Nedsatt leverfunksjon (f.eks kolestatisk leversykdom).                                                   |
|                                                           | Ikke kjent     | Hepatitt.                                                                                                |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Svært vanlige  | Hyperhidrose.                                                                                            |
|                                                           | Mindre vanlige | Utslett, urtikaria, ansiktsødem.                                                                         |
|                                                           | Sjeldne        | Alopecia, lysømfintlighet.                                                                               |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Vanlige        | Vannlatingsforstyrrelser.                                                                                |
|                                                           | Mindre vanlige | Urinretensjon.                                                                                           |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Vanlige        | Eretil dysfunksjon.                                                                                      |
|                                                           | Mindre vanlige | Galaktoré.                                                                                               |
|                                                           | Sjeldne        | Gynekomasti.                                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige        | Tretthet, tørste.                                                                                        |
|                                                           | Sjeldne        | Pyreksi.                                                                                                 |
| Undersøkelser                                             | Svært vanlige  | Vektøkning.                                                                                              |
|                                                           | Vanlige        | Unormalt elektrokardiogram, QT forlenget elektrokardiogram, forlenget elektro QRS-kompleks, hyponatremi. |
|                                                           | Mindre vanlige | Økt intraokulært trykk.                                                                                  |
|                                                           | Sjeldne        | Redusert vekt.<br>Unormale leverfunksjonstester, økt alkalisk fosfatase, økt transaminase.               |

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

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter på 50 år og eldre, viser en økt risiko for benbrudd hos pasienter som får SSRI og TCA. Mekanismen som fører til denne risikoen er ukjent.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [vedlegg V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

*Antikolinerge symptomer:* Mydriasis, takykardi, urinretensjon, tørre slimhinner, nedsatt tarmmotilitet. Kramper. Feber. Plutselig forekomst av CNS-depresjon. Nedsatt bevissthet som utvikler seg til koma. Respiratorisk depresjon.

*Hjertesymptomer:* Arytmier (ventrikkeltakykardi, torsade de pointes, ventrikkelflimmer). EKG viser karakteristisk forlenget PR-intervall, utvidelse av QRS-kompleks, QT-forlengelse, T-bølgeutflating eller inversjon, ST-segmentdepresjon og varierende grad av hjerteblokk som utvikles til hjerrestans. Utvidelse av QRS-komplekset korrelerer vanligvis godt med graden av toksisitet ved akutte overdoseringer. Hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk. Metabolsk acidose, hypokalemi.

**Inntak av 750 mg eller mer av en voksen person kan føre til alvorlig forgiftning. Effektene av en overdose vil forsterkes ved samtidig inntak av alkohol og andre psykotropika.** Det er betydelig individuell variasjon i responser på overdose. Barn er spesielt utsatt for kardiotoksitet og anfall.

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

### Behandling

1. Sykehusinnleggelse (overvåkningsavdeling) hvis nødvendig. Behandlingen er symptomatisk og støttende.
2. Vurder og behandle luftveier, pust og sirkulasjon etter behov. Sikre en i.v.-tilgang. Tett oppfølging, selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller.
3. Undersøk kliniske funksjoner. Sjekk urea og elektrolytter – se etter lav kalium og overvåk urinmengde. Sjekk arterielle blodgasser – se etter acidose. Utfør elektrokardiografi – se etter QRS>0,16 sekunder
4. Ikke gi flumazenil for å reversere benzodiazepin-toksitet i blandede overdoser.
5. Vurder ventrikkelskylling bare hvis dette er innen en time av en potensielt dødelig overdose.
6. Gi 50 g kull hvis innenfor en time av inntaket.
7. Åpne luftveier opprettholdes ved intubasjon, der dette er nødvendig. Behandling i respirator er tilrådelig for å forhindre en mulig respirasjonsstans. Kontinuerlig EKG-overvåking av hjertefunksjonen i 3–5 dager. Behandling av det følgende vil bli avgjort fra tilfelle til tilfelle:
  - Brede QRS-intervaller, hjertesvikt og ventrikulære arytmier
  - Sirkulasjonssvikt
  - Hypotensjon
  - Hypertermi
  - Kramper
  - Metabolsk acidose.
8. Uro og kramper kan behandles med diazepam.
9. Pasienter som viser tegn på toksitet bør overvåkes i minst 12 timer.
10. Monitorer for rabdomyolyse hvis pasienten har vært bevisstløs i lengre tid.
11. Siden overdosering ofte er bevisst, kan pasienten forsøke selvmord på annen måte under restitusjonsfasen. Dødsfall etter bevisst eller tilfeldig overdose har skjedd med denne klassen medikament.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva. Ikke-selektiv monoaminreopptakshemmer (trisykliske antidepressiva).

ATC-kode: N06A A09

### Virkningsmekanisme

Amitriptylin er et trisyklisk antidepressivum og et smertestillende middel. Det har markante antikolinerge og sedative egenskaper. Det hemmer reopptak, og dermed inaktivering av noradrenalin

og serotonin i nerveterminaler. Hemmet reopptak av disse monoamine nevrotransmitterne potenserer deres aktivitet i hjernen. Dette ser ut til å være forbundet med den antidepressive effekten.

Virkningsmekanismen omfatter også ionekanalblokkerende effekter på natrium, kalium og NMDA-kanalen i både sentralnervesystemet og ryggmargen. Effektene av noradrenalin, natrium og NMDA er mekanismer som er kjent for å være involvert ved nevropatisk smerte, kronisk spenningshodepine profylakse og migreneprofylakse. Den smertereduserende effekten av amitriptylin er ikke knyttet til dets antidepressive egenskaper.

Trisykliske antidepressiva har affinitet for muskarin- og histamin H1-reseptorer i varierende grad.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist i behandling av følgende indikasjoner hos voksne:

- Depressiv lidelse
- Nevropatisk smerte
- Kronisk spenningstype hodepine profylakse
- Migreneprofylakse

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist for behandling av nattlig enurese hos barn i alderen 6 år og oppover (se pkt. 4.1).

De anbefalte dosene er beskrevet i pkt. 4.2. For behandling av depresjon, har det vært brukt doser på opptil 200 mg daglig og av og til opptil 300 mg daglig hos alvorlig deprimerte pasienter kun på sykehus.

Den antidepressive og smertestillende effekten setter vanligvis inn etter 2–4 uker. Den beroligende effekten er ikke forsinket.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

#### <Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde>

##### *Filmdrasjerte tabletter*

Peroral administrasjon av tabletter resulterer i maksimale serumnivåer etter omtrent 4 timer. ( $t_{maks} = 3,89 \pm 1,87$  timer, intervall 1,93–7,98 timer). Etter peroral administrasjon av 50 mg, gjennomsnittlig  $C_{maks} = 30,95 \pm 9,61$  ng/ml, intervall 10,85–45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l, intervall 39,06–164,52 nmol/l). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 53 % ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ , intervall 0,219–0,756).

##### *Depotkapsler, harde*

I motsetning til serumkonsentrasjonskurven for tabletter som viser en tydelig topp initialt, stiger serumkonsentrasjonskurvene for kapsler langsomt til et platå med lavere konsentrasjoner enn toppen av kurvene for tabletter.  $t_{maks} = 7,1 \pm 1,9$  timer; intervall 2,0–10,0 timer. Etter oral administrasjon av 50 mg mellom  $C_{maks} = 21,5 \pm 9,0$  ng/ml; intervall 13,2–35,8 ng/ml ( $77,5 \pm 32,4$  nmol/l).>

#### <Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting>

I motsetning til tablettserumkurvene som viser en distinkt innledende topp, stiger kurvene til tabletter med modifisert frisetting sakte til et platånivå med lavere konsentrasjoner enn toppen på tablettkurvene. Maksimal plasmakonsentrasjon nås kun etter 1 til 5 (-8) timer. Systemisk biotilgjengelighet er omtrent 50 % av den intravenøse injeksjonen.>

### Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ( $V_d$ )<sub>β</sub> beregnet etter intravenøs administrasjon er 1221 L ± 280 L, intervall 769–1702 L ( $16 \pm 3$  L/kg).

Plasmaproteinbinding er ca. 95 %.

Amitriptylin og hovedmetabolitten nortriptylin passerer placentabarrieren.

Hos ammende mødre blir amitriptylin og nortriptylin utskilt i små mengder i morsmelken. Forholdet melkekonsentrasjon/plasmakonsentrasjon hos kvinner er omtrent 1:1. Anslått daglig spedbarnseksponering (amitriptylin + nortriptylin) er i gjennomsnitt 2 % av de tilsvarende maternale vektrelaterte dosene av amitriptylin (i mg/kg) (se pkt. 4.6).

### Biotransformasjon

*In vitro* foregår metabolismen av amitriptylin hovedsakelig med demetylering (CYP2C19, CYP3A4) og hydroksylering (CYP2D6), etterfulgt av konjugering med glukuronsyre. Andre involverte isozymer er CYP1A2 og CYP2C9. Metabolismen er gjenstand for genetisk polymorfisme. Den viktigste aktive metabolitten er det sekundære aminet, nortriptylin.

Nortriptylin er en mer potent hemmer av noradrenalinopptak enn av serotoninopptak, mens amitriptylin hemmer opptaket av noradrenalin og serotonin like godt. Andre metabolitter, som cis- og trans-10-hydroksyamitriptylin og cis- og trans-10-hydroksynortriptylin har samme profil som nortriptylin, men er betydelig svakere. Demetylnortriptylin og amitriptylin-N-oksidi er bare til stede i plasma i små mengder. Det sistnevnte er nesten inaktivt. Alle metabolittene er mindre antikolinerge enn amitriptylin og nortriptylin. I plasma dominerer mengden av totalt 10-hydroksynortriptylin, men de fleste av metabolittene er konjugerte.

### Eliminasjon

Halveringstiden for eliminasjon av ( $t_{1/2}$ )<sub>β</sub> amitriptylin etter peroral administrasjon er omtrent 25 timer ( $24,65 \pm 6,31$  timer, intervall 16,49–40,36 timer). Gjennomsnittlig systemisk clearance ( $Cl_s$ ) er  $39,24 \pm 10,18$  L/h, intervall 24,53–53,73 L/t.

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

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

<[Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde]

Når depotkapslene administreres om kvelden, blir amitriptylin-konsentrasjonen høyest sent på natten og avtar i løpet av dagen, mens konsentrasjonen av nortriptylin er konstant hele døgnet, og dominerer derved på dagtid.

<[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting]

Når tablettene med modifisert frisetting administreres om kvelden, blir amitriptylin-konsentrasjonen høyest sent på natten og avtar i løpet av dagen, mens konsentrasjonen av nortriptylin er konstant hele døgnet, og dominerer derved på dagtid.>

### *Eldre pasienter*

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

### *Redusert leverfunksjon*

Redusert leverfunksjon kan redusere utskillelse via lever, noe som resulterer i høyere plasmanivåer og forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.2).

### *Redusert nyrefunksjon*

Nyresvikt har ingen innvirkning på kinetikken.

## Polymorfisme

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

## Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen ved depresjoner er rundt 80–200 ng/ml ( $\approx 280 - 700$  nmol/l) (for amitriptylin + nortriptyline). Nivåer over 300–400 ng/ml er assosiert med økt risiko for forstyrrelser i hjertets ledningsevne i form av forlenget QRS-kompleks eller AV-blokk.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Amitriptylin-hemmede ione kanaler, som er ansvarlige for hjertets repolarisering (hERG-kanaler), er i øvre mikromolar-område for terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Amitriptylin kan derfor øke risikoen for hjertearytmi (se pkt. 4.4).

Det genotoksiske potensialet til amitriptylin har blitt undersøkt i ulike *in vitro*- og *in vivo*-studier. Disse undersøkelsene avdekket delvis motstridende resultater, særlig at potensial til å indusere kromosomavvik ikke kan utelukkes. Langsiktige karsinogenisitetsstudier er ikke utført.

I reproduksjonstudier ble teratogene effekter ikke observert hos mus, rotter eller kaniner da amitriptylin ble gitt oralt i doser på 2–40 mg/kg/dag (inntil 13 ganger maksimal anbefalt human amitriptylindose på 150 mg/dag eller 3 mg/kg/dag for en pasient på 50 kg). Litteratur-data antydte likevel en risiko for misdannelser og forsinkelser i forbeining av mus, hamstere, rotter og kaniner ved 933 ganger maksimal anbefalt dose. Det var en mulig sammenheng med innvirkning på fertilitet hos rotter, nemlig en lavere graviditetsfrekvens. Årsaken til effekten på fertilitet er ukjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

**8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

[Fylles ut nasjonalt]

**10. OPPDATERINGSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Saroten og andre berørte navn 10 mg filmdrasjerte tabletter  
Saroten og andre berørte navn 25 mg filmdrasjerte tabletter  
Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

[Fylles ut nasjonalt]

## 3. LEGEMIDDELFORM

[Fylles ut nasjonalt]

<[Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter]  
Tabletten kan deles inn i 4 like doser.>

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Saroten og andre berørte navn er indisert for:

- behandling av depressiv lidelse hos voksne
- behandling av nevropatisk smerte hos voksne
- profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine hos voksne
- profylaktisk behandling av migrene hos voksne
- behandling av nattlig enurese hos barn fra 6 år og oppover når organ-patologi, inkludert spina bifida og relaterte sykdommer, er blitt utelukket og ingen respons er oppnådd med alle andre ikke-medikamentelle og medikamentelle behandlinger, inkludert antispasmodikum og vasopressin-relaterte produkter. Dette legemiddelet skal bare foreskrives av helsepersonell med ekspertise i håndtering av vedvarende enurese.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Ikke alle doseringsplaner kan oppnås med alle farmasøytiske former/styrker. Den aktuelle formuleringen/styrken bør velges for startdoser og eventuelle økte påfølgende doser.

#### Depressiv lidelse

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

#### *Voksne*

Innledningsvis 25 mg to ganger daglig (50 mg daglig). Om nødvendig kan dosen økes med 25 mg annenhver dag opp til 150 mg daglig fordelt på to doser.

Vedlikeholdsdosen er den laveste effektive dosen.

#### *Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom*

Innledningsvis 10 mg -25 mg daglig

Daglig dose kan økes opp til 100 mg – 150 mg fordelt på to doser, avhengig av den enkelte pasientens respons og tolerabilitet.

Doser over 100 mg skal brukes med forsiktighet.

Vedlikeholdsdosen er den samme som den laveste effektive dosen.

#### *Pediatrisk populasjon*

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom yngre enn 18 år, da sikkerhet og effekt ikke har blitt etablert (se avsnitt 4.4.).

#### *Behandlingsvarighet*

Den antidepressive virkningen setter vanligvis inn etter 2 – 4 uker. Behandling med antidepressiva er symptomatisk og skal derfor fortsette så lenge det anses nødvendig, vanligvis opp til 6 måneder etter bedring for å hindre tilbakefall.

#### *Nevropatisk smerte, profylaktisk behandling av kronisk spenningshodepine og profylaktisk behandling av migreneprofylakse*

Pasientene bør titreres individuelt til dosen som gir tilstrekkelig smertelindring med tolerable bivirkninger. Generelt sett skal den laveste, effektive dosen brukes i kortest mulig tid nødvendig for å behandle symptomene.

#### *Voksne*

Anbefalte doser er 25 mg - 75 mg daglig. Doser over 100 mg bør brukes med forsiktighet.

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

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

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

#### *Eldre pasienter over 65 år og pasienter med kardiovaskulær sykdom*

Innledningsvis anbefaling er 10 mg - 25 mg om kvelden.

Doser over 75 mg skal brukes med forsiktighet.

Det anbefales generelt å starte behandlingen med en dose i det lavere doseringsintervallet anbefalt for voksne. Dosen kan økes, avhengig av den individuelle pasientens reaksjon og tolerabilitet.

#### *Pediatrisk populasjon*

##### *Nevropatisk smerte*

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdom yngre enn 18 år, da sikkerhet og effekt ikke blitt etablert (se avsnitt 4.4)

#### *Behandlingsvarighet*

##### *Nevropatisk smerte*

Behandlingen er symptomatisk og bør derfor fortsette så lenge det anses nødvendig. Hos mange pasienter kan terapi være nødvendig i flere år. Ved langvarig behandling, anbefales regelmessig revurdering for å bekrefte at en fortsettelse av behandlingen fremdeles er egnet for pasienten.

##### *Profylaktisk behandling av kronisk spenning type hodepine og migrene-profylakse hos voksne*

Behandlingen må fortsette så lenge det anses nødvendig. Det anbefales regelmessig revurdering for å bekrefte at en fortsettelse av behandlingen fremdeles er egnet for pasienten.

##### *Nattlig enurese*

Pediatrisk populasjon De anbefalte dosene for:

- barn i alderen 6 til 10 år: 20 mg. Et egnet doseringsskjema
- barn på 11 år eller eldre: 25 mg – 50 mg daglig

Dosen bør økes gradvis.

Dosen gis 1–1½ time før sengetid.

E EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke langt QT-syndrom.

Maksimum behandlingstid skal ikke overstige 3 måneder.

Hvis gjentatte kurer med amitriptylin er nødvendig, bør en medisinsk vurdering gjøres hver 3. måned.

Når behandlingen avsluttes, skal amitriptylin nedtrappes gradvis.

Spesielle populasjoner

*Redusert nyrefunksjon*

Dette legemidlet kan gis i vanlige doser til pasienter med nyresvikt.

*Redusert leverfunksjon*

Det er tilrådelig med forsiktig dosering og serumnivåbestemmelse hvis mulig.

*Cytokrom P450-hemmere av CYP2D6*

Avhengig av individuell pasientrespons, bør en lavere dose med amitriptylin vurderes dersom en sterk CYP2D6-hemmer (for eksempel bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) blir lagt til amitriptylin-behandlingen (se pkt. 4.5).

*Kjente dårlige metaboliserere av CYP2D6 eller CYP2C19*

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

Administrasjonsmåte

Saroten og andre berørte navn er til peroral bruk.

<[Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter]

Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter er delbare tabletter med tre scorelinjer. Scorelinjen forenkler brekkingen av tablettene i 4 deler (12,5 mg/del). De delene som aktuelt ikke er nødvendige, kan oppbevares i reservoaret i tablettesken (under skyvningen på lukningen), inntil neste administrering.>

Tablettene skal svelges med vann.

Seponering av behandling

Når behandlingen avsluttes skal legemidlet gradvis nedtrappes i løpet av flere uker.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nylig hjerteinfarkt. Enhver grad av hjerteblokk eller forstyrrelser i hjerterytmen og koronar arterieinsuffisiens.

Samtidig behandling med MAO-hemmere (monoaminoksidase-hemmere) er kontraindiserte (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av amitriptylin og MAO-hemmere kan medføre serotonergt syndrom (en kombinasjon av symptomer, muligens inkludert agitasjon, forvirring, tremor, myoklonus og hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan startes 14 dager etter seponering av irreversible ikke-selektive MAO-hemmere og minimum én dag etter seponering av den reversible moklobemid. Behandlinger med MAO-hemmere kan startes 14 dager etter seponering av amitriptylin.

Alvorlig leversykdom.

Hos barn under 6 år.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hjertearytmier og alvorlig hypotensjon vil sannsynligvis oppstå ved høy dose. Dette kan også forekomme hos pasienter med allerede eksisterende hjertesykdom som bruker normal dose.

##### ForlengetQT-intervall

Tilfeller med forlenget QT-intervall og arytmi har vært rapportert etter markedsføring. Forsiktighet tilrådes hos pasienter med betydelig bradykardi, hos pasienter med ukompensert hjertesvikt, eller hos pasienter som samtidig tar QT-forlengende legemidler. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) er kjent som tilstander som øker proarytmisk risiko.

Anestesi gitt under tri-/tetrasyklisk antidepressivabehandling kan øke risikoen for arytmier og hypotensjon. Hvis mulig skal dette legemidlet seponeres flere dager før en operasjon. Hvis akutt kirurgi er uunngåelig, bør anestesilegen informeres om at pasienten blir behandlet med dette.

Ekstra forsiktighet er nødvendig hvis amitriptylin gis til pasienter med hypertyroidisme- eller de som får skjoldbruskmedisiner, siden hjertearytmier kan utvikle seg.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampelidelser, urinretensjon, prostatahypertrofi, hypertyreoidisme, paranoid symptomatologi og avansert lever- eller hjerte-og karsykdommer, pylorusstenose og paralytisk ileus.

Hos pasienter med den sjeldne tilstanden grunt forkammer og trang kammervinkel, kan anfall av akutt glaukom på grunn av utvidelse av pupillen bli fremkalt.

##### Selv mord/selv mordstanker

Depresjon er forbundet med økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden forbedring kanskje ikke skjer i de første behandlingsukene, bør pasientene overvåkes nøye til denne forbedringen oppnås. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Pasienter som har en historie med selvmordsrelaterte hendelser, eller de som viser betydelig grad av selvmordsforestillinger før behandlingen starter, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk, og skal ha nøye overvåking under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser viste en økt risiko for selvmordsatferd med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter under 25 år.

Nøye overvåking av pasienter, særlig de med høy risiko, bør følge legemiddelbehandlingen, spesielt tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør varsles om behovet for å overvåke klinisk forverring, selvmordsatferd eller -tanker og uvanlige endringer i atferden. De må oppfordres til å søke medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Hos manisk-depressive kan det oppstå en dreining mot den maniske fasen. Hvis pasienten går inn i en manisk fase, skal amitriptylin seponeres.

Som beskrevet for andre psykofarmaka, kan amitriptylin endre insulin- og glukose-respons som krever justering av den antidiabetiske behandlingen hos diabetespasienter. I tillegg kan den depressive sykdom i seg selv påvirke pasientens glukosebalanse.

Hyperpyreksi har blitt rapportert med trisykliske antidepressiva når det gis sammen med antikolinergika eller med nevroleptika, spesielt i varmt vær.

Etter langvarig administrasjon kan plutselig seponering gi abstinenssymptomer som hodepine, malaise, insomni og irritabilitet.

Amitriptylin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får SSRI (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### Nattlig enurese

EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom.

Amitriptylin som brukes for enurese bør ikke kombineres med et antikolinerg legemiddel.

Selv mordstanker og -atferd kan også utvikles under tidlig behandling med antidepressiva for andre lidelser enn depresjon. De samme forholdsreglene som observeres ved behandling av pasienter med depresjon bør derfor følges ved behandling av pasienter med enurese.

#### Pediatrisk populasjon

Langsiktige sikkerhetsdata for barn og ungdom angående vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.2).

#### Hjelpestoffer

Tablettene inneholder laktose.

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### **Muligheten for at amitriptylin påvirker andre legemidler**

##### Kontraindiserte kombinasjoner

*MAO-hemmere (ikke-selektive så vel som selektive A (moklobemid) og B (selegilin))* – risiko for “serotonergt syndrom” (se pkt. 4.3).

##### Kombinasjoner som ikke anbefales

*Sympatomimetika:* Amitriptylin kan potensere den kardiovaskulære effekten av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin og fenylpropanolamin (som for eksempel finnes i lokale og generelle anestetika og neseppray).

*Adrenergika:* Trisykliske antidepressiva kan motvirke den antihypertensive effekten av sentralt virkende antihypertensiva som guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin og metyldopa. Det anbefales å evaluere all behandling med antihypertensiva under behandling med trisykliske antidepressiva.

*Antikolinerga:* Trisykliske antidepressiva kan potensere effekten av disse legemidlene på øyet, sentralnervesystemet, tarm og blære. Samtidig bruk bør unngås på grunn av økt risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi, osv.

*Legemidler som forlenger QT-intervallet*, inkludert antiarytmika som kinidin, antihistaminene astemizol og terfenadin, enkelte antipsykotika (særlig pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øke risikoen for ventrikulære arytmier hvis de tas med trisykliske antidepressiva. Vis forsiktighet ved samtidig bruk av amitriptylin og metadon på grunn av muligheten for additive effekter på QT-intervallet og økt risiko for alvorlige kardiovaskulære effekter. Forsiktighet anbefales også ved samtidig bruk av amitriptylin og diuretika som induserer hypokalemi (for eksempel furosemid)

*Tioridazin*: Samtidig administrering av amitriptylin og tioridazin (CYP2D6-substrat) bør unngås på grunn av hemming av tioridazin-metabolisme og dermed økt risiko for kardiale bivirkninger.

*Tramadol*: Samtidig bruk av tramadol (et CYP2D6-substrat) og trisykliske antidepressiva (TCA), for eksempel amitriptylin, øker risikoen for anfall og serotonergt syndrom. Dessuten kan denne kombinasjonen hemme metabolismen av tramadol til den aktive metabolitten og derved øke tramadol-konsentrasjoner, som potensielt forårsaker opioid toksisitet.

*Soppmidler* som flukonazol og terbinafin øker serumkonsentrasjonen av trisykliske antidepressiva og kan medføre økt toksisitet. Synkope og torsade de pointes har forekommet.

#### Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

*CNS-depressiva*: Amitriptylin kan øke de sedative effektene av alkohol, barbiturater og andre CNS-depressiva.

#### **Muligheten for at andre legemidler påvirker amitriptylin**

Trisykliske antidepressiva (TCA), inkludert amitriptylin, blir primært metabolisert av de hepatiske cytokrom P450 isozymene CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i populasjonen. Andre isozymer involvert i metabolismen av amitriptylin er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

*CYP2D6-hemmere*: CYP2D6-isozymeret kan inhiberes av en rekke legemidler, for eksempel nevroleptika, serotonin reopptakshemmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på sterke CYP2D6-hemmere inkluderer bupropion, fluoksetin, paroksetin og kinidin. Disse legemidlene kan gi betydelige reduksjoner i TCA-metabolisme og markante økninger i plasmakonsentrasjonen. Vurder å overvåke TCA-plasmanivåene når en TCA skal gis samtidig med et annet legemiddel som er kjent for å være en hemmer av CYP2D6. Dosejustering av amitriptylin kan bli nødvendig (se pkt. 4.2).

*Andre cytokrom P450-hemmere*: Cimetidin, metylfenidat og kalsiumkanalblokkere (for eksempel diltiazem og verapamil) kan øke plasmanivået av trisykliske antidepressiva og ledsagende toksisitet.

Det er sett at antimykotika som flukonazol (CYP2C9-hemmer) og terbinafin (CYP2D6-hemmer) har økt serumnivåene av amitriptylin og nortriptylin.

*CYP3A4- og CYP1A2-isozymer* metaboliserer amitriptylin i mindre grad. Fluvoksamin (sterk CYP1A2-hemmer) viste seg imidlertid å øke amitriptylin plasmakonsentrasjonene, og denne kombinasjonen bør unngås. Klinisk relevante interaksjoner kan forventes ved samtidig bruk av amitriptylin og sterke CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itraconazol og ritonavir.

*Trisykliske antidepressiva og nevroleptika* hemmer metabolismen av hverandre. Dette kan føre til en redusert krampeterskel og anfall. Det kan bli nødvendig å justere dosen av disse legemidlene.

*Cytokrom P450-indusere*: Perorale prevensjonsmidler, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin og johannesurt (*hypericum perforatum*) kan øke metabolismen av trisykliske antidepressiva og resultere i lavere plasmanivåer av trisykliske antidepressiva og redusert antidepressiv respons.

*I nærvær av etanol* økte plasmakonsentrasjonen av fritt amitriptylin og nortriptylinkonsentrasjonen.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

For amitriptylin er bare begrensede kliniske data tilgjengelige ang. eksponering under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amitriptylin anbefales ikke under graviditet hvis ikke strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Under kronisk bruk og etter administrasjon i de siste ukene av svangerskapet kan neonatale abstinenssymptomer forekomme. Dette kan inkludere irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak, kraftig gråting og mulig antikolinerge symptomer (urinretensjon, forstoppelse).

### Amming

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

### Fertilitet

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

Ingen data om effektene av amitriptylin på human fertilitet er tilgjengelig.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amitriptylin er et sedativa .

Pasienter som er foreskrevet psykotrope legemidler kan forventes å ha en viss svekkelse i generell oppmerksomhet og konsentrasjon, og bør advares om deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan forsterkes ved samtidig inntak av alkohol.

## 4.8 Bivirkninger

Amitriptylin kan indusere bivirkninger på samme måte som andre trisykliske antidepressiva. Noen av bivirkningene nevnt nedenfor, for eksempel hodepine, tremor, oppmerksomhetsforstyrrelser, forstoppelse og nedsatt libido, kan også være symptomer på depresjon og vil normalt avta når depresjonen bedres.

I oppføringen nedenfor brukes følgende inndeling:

MedDRA database for organklasse system (SOC) / foretrukket betegnelse:

Svært vanlige (> 1/10)

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

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

Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)

Svært sjeldne (<1/10 000)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

| MedDRA SOC                                   | Frekvens | Foretrukket betegnelse                                                    |
|----------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer       | Sjeldne  | Benmargsdepresjon, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni. |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Sjeldne  | Nedsatt appetitt.                                                         |

|                                                          |                |                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stoffskifte og ernæringsbetingede lidelser               | Ikke kjent     | Anoreksi, økt eller redusert blodsukkernivå.                                                                     |
| Psykiatriske lidelser                                    | Svært vanlige  | Aggresjon                                                                                                        |
|                                                          | Vanlige        | Forvirringstilstand, redusert libido, agitasjon..                                                                |
|                                                          | Mindre vanlige | Hypomani, mani, angst, insomni, mareritt.                                                                        |
|                                                          | Sjeldne        | Delirium (hos eldre pasienter), hallusinasjoner (hos pasienter med schizofreni), selvmordstanker eller -atferd*. |
| Nevrologiske sykdommer                                   | Ikke kjent     | Paranoia                                                                                                         |
|                                                          | Svært vanlige  | Somnolens, tremor, svimmelhet, hodepine, døsighet, talevansker (dysartri).                                       |
|                                                          | Vanlige        | Oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, parestesi, ataksi.                                                        |
|                                                          | Mindre vanlige | Krampe.                                                                                                          |
|                                                          | Svært sjeldne  | Akatisi, polyneuropati.                                                                                          |
|                                                          | Ikke kjent     | Ekstrapyramidal sykdom                                                                                           |
| Øyesykdommer                                             | Svært vanlige  | Akkomodasjonsforstyrrelser.                                                                                      |
|                                                          | Vanlige        | Mydriasis.                                                                                                       |
|                                                          | Svært sjeldne  | Akutt glaukom.                                                                                                   |
| Sykdommer i øre og labyrint                              | Mindre vanlige | Tinnitus.                                                                                                        |
| Hjertesykdommer                                          | Svært vanlige  | Hjertebank, takykardi                                                                                            |
|                                                          | Vanlige        | Atrioventrikulær blokk, grenblokk.                                                                               |
|                                                          | Mindre vanlige | Kollapsforhold, forverring av hjertesvikt.                                                                       |
|                                                          | Sjeldne        | Arytmi.                                                                                                          |
|                                                          | Svært sjeldne  | Kardiomyopati, torsades de pointes.                                                                              |
|                                                          | Ikke kjent     | Myokarditt grunnet overfølsomhet.                                                                                |
| Karsykdommer                                             | Svært vanlige  | Ortostatisk hypotensjon.                                                                                         |
|                                                          | Mindre vanlige | Hypertensjon.                                                                                                    |
|                                                          | Ikke kjent     | Hypertermi.                                                                                                      |
|                                                          | Svært vanlig   | Tett nese.                                                                                                       |
|                                                          | Svært sjeldne  | Allergisk inflammasjon i henholdsvis lungealveolene og i lungevevet, (alveolitt, Lofflers syndrom).              |
| Sykdommer i r respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært vanlige  | Tørr munn, forstoppelse, kvalme.                                                                                 |
|                                                          | Mindre vanlige | Diaré, oppkast, tungeødem.                                                                                       |
|                                                          | Sjeldne        | Forstørret spyttkjertel, paralytisk ileus.                                                                       |
| Sykdommer i lever og galleveier                          | Sjeldne        | Gulsott.                                                                                                         |
|                                                          | Mindre vanlige | Nedsatt leverfunksjon (f.eks kolestatisk                                                                         |

|                                                           |                |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                           |                | leversykdom).                                                                                            |
|                                                           | Ikke kjent     | Hepatitt.                                                                                                |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Svært vanlige  | Hyperhidrose.                                                                                            |
|                                                           | Mindre vanlige | Utslett, urtikaria, ansiktsødem.                                                                         |
|                                                           | Sjeldne        | Alopecia, lysømfintlighet.                                                                               |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Vanlige        | Vannlatingsforstyrrelser.                                                                                |
|                                                           | Mindre vanlige | Urinretensjon.                                                                                           |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer                | Vanlige        | Erekttil dysfunksjon.                                                                                    |
|                                                           | Mindre vanlige | Galaktoré.                                                                                               |
|                                                           | Sjeldne        | Gynekomasti.                                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige        | Tretthet, tørste.                                                                                        |
|                                                           | Sjeldne        | Pyreksi.                                                                                                 |
| Undersøkelser                                             | Svært vanlige  | Vektøkning.                                                                                              |
|                                                           | Vanlige        | Unormalt elektrokardiogram, QT forlenget elektrokardiogram, forlenget elektro QRS-kompleks, hyponatremi. |
|                                                           | Mindre vanlige | Økt intraokulært trykk.                                                                                  |
|                                                           | Sjeldne        | Redusert vekt.<br>Unormale leverfunksjonstester, økt alkalisk fosfatase, økt transaminase.               |

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

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført på pasienter på 50 år og eldre, viser en økt risiko for benbrudd hos pasienter som får SSRI og TCA. Mekanismen som fører til denne risikoen er ukjent.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i vedlegg V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

*Antikolinerge symptomer:* Mydriasis, takykardi, urinretensjon, tørre slimhinner, nedsatt tarmmotilitet. Kramper. Feber. Plutselig forekomst av CNS-depresjon. Nedsatt bevissthet som utvikler seg til koma. Respiratorisk depresjon.

*Hjertesymptomer:* Arytmier (ventrikkeltakykardi, torsade de pointes, ventrikkelflimmer). EKG viser karakteristisk forlenget PR-intervall, utvidelse av QRS-kompleks, QT-forlengelse, T-bølgeutflating eller inversjon, ST-segmentdepresjon og varierende grad av hjerteblokk som utvikles til hjertestans. Utvidelse av QRS-komplekset korrelerer vanligvis godt med graden av toksisitet ved akutte overdoseringer. Hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk. Metabolsk acidose, hypokalemi.

**Inntak av 750 mg eller mer av en voksen person kan føre til alvorlig forgiftning. Effektene av en overdose vil forsterkes ved samtidig inntak av alkohol og andre psykotropika.** Det er betydelig individuell variasjon i responser på overdose. Barn er spesielt utsatt for kardiotoksisitet og anfall.

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

### Behandling

1. Sykehusinnleggelse (intensivavdelingen) hvis nødvendig. Behandlingen er symptomatisk og støttende.
2. Vurdere og behandle ABC (luftveier, pust og sirkulasjon) som nødvendig. Sikre en i.v tilgang. Tett oppfølging selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller.
3. Undersøk for kliniske funksjoner. Sjekk urea og elektrolytter - undersøk lav kalium og monitor urinmengde. Sjekk arterielle blodgasser - undersøk acidose. Utfør elektrotil for QRS > 0,16 sekunder.
4. Ikke gi flumazenil for å reversere benzodiazepin toksisitet i blandede overdoser.
5. Vurder ventrikkelskylling bare hvis innen én time etter en potensielt dødelig overdose.
6. Gi 50 g karbon hvis innen én time etter inntak.
7. Åpne luftveier opprettholdes ved intubasjon, der dette er nødvendig. Behandling i respirator er tilrådelig for å forhindre en mulig respirasjonsstans. Kontinuerlig EKG-overvåking av hjertefunksjonen i 3–5 dager.  
Behandling av det følgende vil bli avgjort fra tilfelle til tilfelle:
  - Brede QRS-intervaller, hjertesvikt og ventrikulære arytmier
  - Sirkulasjonssvikt
  - Hypotensjon
  - Hypertermi
  - Kramper
  - Metabolsk acidose.
8. Uro og kramper kan behandles med diazepam.
9. Pasienter som viser tegn på toksisitet bør overvåkes i minst 12 timer.
10. Monitor for rhabdomyolyse hvis pasienten har vært bevisstløs i lengre tid.
11. Siden dosering er ofte bevisst, kan pasienten forsøke selvmord på annen måte under restitusjonsfasen. Dødsfall etter bevisst eller tilfeldig overdose har skjedd med denne klassen av medikamenter.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva – Ikke-selektiv monoaminreopptakshemmer (trisyklisk antidepressiva).

ATC-kode: N06A A09

### Virkningsmekanisme

Amitriptylin er et trisyklisk antidepressivum og et smertestillende middel. Det har markante antikolinerge og sedative egenskaper. Det hemmer reopptak, og dermed inaktivering av noradrenalin og serotonin i nerveterminaler. Hemmet reopptak av disse monoamine nevrotransmitterne potenserer deres aktivitet i hjernen. Dette ser ut til å være forbundet med den antidepressive effekten.

Virkningsmekanismen omfatter også ione-kanalblokkerende effekter på natrium, kalium og NMDA-kanalen i både sentralnervesystemet og ryggmargen. Effektene av noradrenalin, natrium og NMDA er mekanismer er kjent for å være involvert ved nevropatisk smerte, kronisk spenningshodepine profylakse og migreneprofylakse. Den smertereduserende effekten av amitriptylin er ikke knyttet til dets antidepressive egenskaper.

Trisykliske antidepressiva har affinitet for muskarin- og histamin H1-reseptorer i varierende grad.

### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist i behandling av følgende indikasjoner hos voksne:

- Depressiv lidelse
- Nevropatisk smerte
- Kronisk spenningshodepine profylakse
- Migreneprofylakse

Effekt og sikkerhet av amitriptylin er vist i behandling av nattlig enurese hos barn i alderen 6 år og oppover (se pkt. 4.1).

De anbefalte dosene er beskrevet i pkt. 4.2. For behandling av depresjon har det vært brukt doser på opptil 200 mg daglig og av og til opp til 300 mg daglig hos alvorlig deprimerede pasienter på sykehus.

Den antidepressive og smertestillende effekten setter vanligvis inn etter 2–4 uker. Den beroligende effekten er ikke forsinket.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Absorpsjon

#### *Filmdrasjerte tabletter*

<[Saroten og andre berørte navn 10 mg filmdrasjerte tabletter. Saroten og andre berørte navn 25 mg filmdrasjerte tabletter]

Peroral administrasjon av tabletter resulterer i maksimale serumnivåer etter omtrent 4 timer. ( $t_{\text{maks}} = 3,89 \pm 1,87$  timer, intervall 1,93–7,98 timer). Etter peroral administrasjon av 50 mg, gjennomsnittlig  $C_{\text{maks}} = 30,95 \pm 9,61$  ng/ml, intervall 10,85–45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l, intervall 39,06–164,52 nmol/l). Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet er 53 % ( $F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$ , intervall 0,219–0,756).>

<[Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter]

Etter oral administrasjon absorberes amitriptylin langsomt, men fullstendig. På grunn av den ofte forsinkede gastrointestinaltraktpassasjen nås maksimum plasmakonsentrasjoner etter 1 til 5 (–8) timer. Systemisk biotilgjengelighet er omtrent 50 % av den intravenøse injeksjonen.>

### Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ( $(V_d)_\beta$ ) beregnet etter intravenøs administrasjon er  $1221 \text{ L} \pm 280 \text{ L}$ , intervall 769–1702 L ( $16 \pm 3 \text{ L/kg}$ ).

Plasmaproteinbinding er ca. 95 %.

Amitriptylin og hovedmetabolitten nortriptylin passerer placentabarrieren.

Hos ammende mødre blir amitriptylin og nortriptylin utskilt i små mengder i morsmelken. Forholdet mellom melkekonsentrasjon og plasmakonsentrasjon hos kvinner er omtrent 1:1. Anslått daglig spedbarnseksponering (amitriptylin + nortriptylin) er i gjennomsnitt 2 % av de tilsvarende maternale vektrelaterte dosene av amitriptylin (i mg/kg) (se pkt. 4.6).

### Biotransformasjon

*In vitro* foregår metabolismen av amitriptylin hovedsakelig med demetylering (CYP2C19, CYP3A4) og hydroksylering (CYP2D6), etterfulgt av konjugering med glukuronsyre. Andre involverte isozymer er CYP1A2 og CYP2C9. Metabolismen er gjenstand for genetisk polymorfisme. Den viktigste aktive metabolitten er det sekundære aminet, nortriptylin.

Nortriptylin er en mer potent hemmer av noradrenalinopptak enn av serotoninopptak, mens amitriptylin hemmer opptaket av noradrenalin og serotonin like godt. Andre metabolitter, som cis- og trans-10-hydroksyamitriptylin og cis- og trans-10-hydroksynortriptylin har samme profil som nortriptylin, men er betydelig svakere. Demetylnortriptylin og amitriptylin-N-oksider er bare til stede i plasma i små mengder. Det sistnevnte er nesten inaktivt. Alle metabolittene er mindre antikolinerge enn amitriptylin og nortriptylin. I plasma dominerer mengden av totalt 10 hydroksynortriptylin, men de fleste av metabolittene er konjugerte.

### Eliminasjon

Halveringstiden for eliminasjon av ( $t_{1/2}$ ) amitriptylin etter peroral administrasjon er omtrent 25 timer ( $24,65 \pm 6,31$  timer, intervall 16,49–40,36 timer). Gjennomsnittlig systemisk clearance ( $Cl_s$ ) er  $39,24 \pm 10,18$  L/h, intervall 24,53–53,73 L/t.

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

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

### *Eldre pasienter*

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

### *Redusert leverfunksjon*

Redusert leverfunksjon kan redusere utskillelse via lever, noe som resulterer i høyere plasmanivåer og forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.2).

### *Redusert nyrefunksjon*

Nyresvikt har ingen innvirkning på kinetikken.

### Polymorfisme

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

### Farmakokinetiske / farmakodynamiske forhold

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

Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen ved depresjoner er rundt 80 – 200 ng/ml ( $\approx 280 - 700$  nmol/l) (for amitriptylin + nortriptylin). Nivåer over 300–400 ng/ml er assosiert med økt risiko for forstyrrelser i hjertets ledningsevne i form av forlenget QRS-kompleks eller AV-blokk.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Amitriptylin-hemmede ione kanaler, som er ansvarlige for hjertets repolarisering (hERG-kanaler), er i øvre mikromolar-område for terapeutiske plasmakonsentrasjoner. Amitriptylin kan derfor øke risikoen for hjertearytmi (se pkt. 4.4).

Det genotoksiske potensialet til amitriptylin har blitt undersøkt i ulike *in vitro*- og *in vivo*-studier. Disse undersøkelsene avdekket delvis motstridende resultater, særlig at potensial til å indusere kromosomavvik ikke kan utelukkes. Langsiktige karsinogenisitetstudier er ikke utført.

I reproduksjonsstudier ble teratogene effekter ikke observert hos mus, rotter eller kaniner da amitriptylin ble gitt oralt i doser på 2–40 mg/kg/dag (inntil 13 ganger maksimal anbefalt human amitriptylindose på 150 mg/dag eller 3 mg/kg/dag for en pasient på 50 kg). Litteratur-data antydde likevel en risiko for misdannelser og forsinkelser i forbeining av mus, hamstere, rotter og kaniner ved 933 ganger maksimal anbefalt dose.

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrering eller implantasjon**

[Fylles ut nasjonalt]

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon <og annen håndtering>**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

[Fylles ut nasjonalt]

## **10. OPPDATERINGSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Saroten og andre berørte navn 2 ml, 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

[Fylles ut nasjonalt]

## **3. LEGEMIDDELFORM**

[Fylles ut nasjonalt]

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Saroten og andre berørte navn er indisert for sykehusbehandling av depressive lidelser hos voksne

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Innledende behandling:

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

Saroten injiserbar oppløsning brukes hos sykehusinnlagte pasienter spesielt for innledende behandling av depressive lidelser.

#### Intravenøs infusjon

Vanligvis tilsettes X til en injeksjonsvæske, oppløsning. Den daglige dosen er generelt mellom 1 og 3 ampuller på 2 ml (tilsvarer 50-150 mg amitriptylinhydroklorid/dag, tilsvarende 44,2-132,6 mg amitriptylin/dag).

Med mindre annet er foreskrevet, vil voksne motta sin daglige dose i 250 til 500 ml natriumkloridløsning 0,9 % i 2-3 timer som en dryppinfusjon under kontroll av blodtrykk og EKG.

#### Intramuskulær bruk

X kan også injiseres i en stor muskel (i.m.-injeksjon). Med mindre annet foreskrives vil voksne motta en halv ampulle opptil 2 ampuller (1 til 4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, som tilsvarende 25 til 100 mg amitriptylinhydroklorid per dag) i flere enkle injeksjoner på maksimalt 25 mg amitriptylinhydroklorid.

#### Doseøkning

Hvis en doseøkning er nødvendig, skal dette gjøres innenfor 3 til 7 dager.

En maksimal daglig dose på 150 mg amitriptylin gitt gjennom injeksjon/infusjon skal ikke overskrides.

Ytterligere behandling med oral form:

Etter omtrent 1 til 2 uker kan en trinnvis reduksjon sammen med en overgang til orale former for ytterligere behandling innledes. Doseringsprogrammet og behandlingsvarigheten gitt for den orale formen skal følges etter dette punktet.

#### Spesielle populasjoner

Hos svekkede pasienter, pasienter med cerebralt eller kardial forringelse, samt pasienter med dårlig sirkulasjon, pustevansker, nedsatt leverfunksjon eller fremskreden redusert nyrefunksjon, anbefales en dosereduksjon.

#### *Redusert leverfunksjon*

Forsiktig dosering og, hvis mulig, er serumnivåbestemmelse tilrådelig.

#### *Eldre pasienter over 65 år:*

Eldre krever ofte en betydelig lavere dose og viser ofte tilfredsstillende vellykket behandling ved halv daglig dose. Doser over 100 mg skal brukes med forsiktighet.

#### *Pediatrisk populasjon*

Amitriptylin skal ikke brukes hos barn og ungdommer under 18 år, da sikkerhet og effektivitet ikke har blitt fastsatt (se avsnitt 4.4).

#### *Cytokrom P450-hemmere av CYP2D6*

Avhengig av individuell respons, bør en lavere dose av amitriptylin vurderes dersom en sterk CYP2D6-hemmer (for eksempel bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) blir lagt til amitriptylin-behandlingen (se pkt 4.5).

#### *Kjente dårlige metaboliserere av CYP2D6 eller CYP2C19*

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

#### Administrasjonsmåte

X kan brukes som dryppinfusjon eller som en intramuskulær injeksjon. Infusjonsløsningen som er klargjort med natriumkloridløsning 0,9 % må brukes umiddelbart.

Doseringen skal innledes på et lavt nivå og økes gradvis, og den kliniske responsen skal noteres utførlig sammen med eventuelle tegn på intoleranse.

Feil administrerte injeksjoner (subkutan, paravenøs eller intra-arteriell injeksjon) må unngås på grunn av faren for betydelig vevskade.

#### Behandlingens varighet

Injeksjonsvæsken, oppløsning, skal hovedsakelig brukes til akutt behandling. Etter 1-2 uker skal de orale formene brukes for ytterligere behandling. Den antidepressive effekten setter vanligvis inn etter 2-4 uker; beroligende handling er ikke forsinket.

Behandling med antidepressiva er symptomatisk og må derfor fortsettes i en tilstrekkelig tidsperiode på vanligvis opptil 6 måneder etter rehabilitering for å forhindre tilbakefall.

#### Seponering av behandling

Når behandlingen avsluttes, skal legemidlet gradvis nedtrappes i løpet av flere uker.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Nylig hjerteinfarkt. Enhver grad av hjerteblokk eller forstyrrelser i hjerterytmen og koronar arterieinsuffisiens.

Samtidig behandling med MAO-hemmere (monoaminoksidase-hemmere) er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Samtidig administrasjon av amitriptylin og MAO-hemmere kan medføre serotonergt syndrom (en kombinasjon av symptomer, muligens inkludert agitasjon, forvirring, tremor, myoklonus og hypertermi).

Som med andre trisykliske antidepressiva, skal amitriptylin ikke gis til pasienter som mottar monoaminoksidasehemmere (MAO-hemmere). Behandling med amitriptylin kan startes 14 dager etter seponering av irreversible ikke-selektive MAO-hemmere og minimum én dag etter seponering av den reversible moklobemid. Behandling med MAO-hemmere kan startes 14 dager etter seponering av amitriptylin.

Alvorlig leversykdom.

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Hjertearytmier og alvorlig hypotensjon vil sannsynligvis oppstå ved høy dose. Dette kan også forekomme hos pasienter med allerede eksisterende hjertesykdom som bruker normal dose.

##### Forlenge QT-intervall

Tilfeller med forlenget QT-intervall og arytmier har vært rapportert etter markedsføring. Forsiktighet tilrådes hos pasienter med betydelig bradykardi, hos pasienter med ukompensert hjertesvikt, eller hos pasienter som samtidig tar QT-forlengende legemidler. Elektrolyttforstyrrelser (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) er kjent som tilstander som øker proarytmisk risiko.

Anestesi gitt under tri-/tetrasyklisk antidepressivabehandling kan øke risikoen for arytmier og hypotensjon. Hvis mulig skal dette legemidlet seponeres flere dager før en operasjon. Hvis akutt kirurgi er uunngåelig, bør anestesilegen informeres om at pasienten blir behandlet med dette.

Ekstra forsiktighet er nødvendig hvis amitriptylin gis til pasienter med hypertyroidisme- eller de som får skjoldbruskmedisiner, siden hjertearytmier kan utvikle seg.

Eldre pasienter er spesielt utsatt for ortostatisk hypotensjon.

Dette legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med krampelidelser, urinretensjon, prostatahypertrofi, hypertyreoidisme, paranoid symptomatologi og avansert lever- eller hjerte- og karsykdommer, pylorusstenose og paralytisk ileus.

Hos pasienter med den sjeldne tilstanden grunt forkammer og trang kammervinkel, kan anfall av akutt glaukom på grunn av utvidelse av pupillen bli fremkalt.

##### Selv mord/selv mordstanker

Depresjon er forbundet med økt risiko for selvmordstanker, selvskading og selvmord (selvmordsrelaterte hendelser). Denne risikoen vedvarer til det oppnås signifikant bedring. Siden forbedring kanskje ikke skjer i de første behandlingsukene, bør pasientene overvåkes nøye til denne forbedringen oppnås. Generell klinisk erfaring viser at risikoen for selvmord kan øke i de første fasene av bedringen.

Pasienter med en historie med selvmordsrelaterte hendelser eller som har betydelig grad av selvmordstanker før oppstart av behandlingen, er kjent for å ha større risiko for selvmordstanker og selvmordsforsøk, og bør derfor følges nøye under behandlingen. En meta-analyse av placebokontrollerte kliniske studier av antidepressive legemidler hos voksne pasienter med psykiatriske lidelser, viste en økt risiko for selvmordsatferd med antidepressiva sammenlignet med placebo for pasienter under 25 år.

Nøye overvåking av pasienter, særlig de med høy risiko, bør følge legemiddelbehandlingen, spesielt tidlig i behandlingen og etter doseendringer. Pasienter (og omsorgspersoner) bør varsles om behovet for å overvåke klinisk forverring, selvmordsatferd eller -tanker og uvanlige endringer i atferden. De må også oppfordres til å søke medisinsk hjelp omgående dersom disse symptomene oppstår.

Hos manisk-depressive kan det oppstå en dreining mot den maniske fasen. Hvis pasienten går inn i en manisk fase, skal amitriptylin seponeres.

Som beskrevet for andre psykofarmaka, kan amitriptylin endre insulin- og glukose-respons som krever justering av den antidiabetiske behandlingen hos diabetespasienter. I tillegg kan den depressive sykdommen i seg selv påvirke pasientens glukosebalanse.

Hyperpyreksi har blitt rapportert med trisykliske antidepressiva når det gis sammen med antikolinergika eller med nevroleptika, spesielt i varmt vær.

Etter langvarig administrasjon kan plutselig seponering gi abstinenssymptomer som hodepine, malaise, insomni og irritabilitet.

Amitriptylin bør brukes med forsiktighet hos pasienter som får SSRI (se pkt. 4.2 og 4.5).

X inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. praktisk talt "natriumfri".

#### Pediatrisk populasjon

Langsiktige sikkerhetsdata for barn og ungdom angående vekst, modning og kognitiv og atferdsmessig utvikling er ikke tilgjengelig (se pkt. 4.2).

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

### **Muligheten for at amitriptylin påvirker andre legemidler**

#### Kontraindiserte kombinasjoner

*MAO-hemmere (ikke-selektive så vel som selektive A (moklobemid) og B (selegilin))* – risiko for "serotonergt syndrom" (se pkt. 4.3).

#### Kombinasjoner som ikke anbefales

*Sympatomimetika:* Amitriptylin kan potencere den kardiovaskulære effekten av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin og fenylpropanolamin (som for eksempel finnes i lokale og generelle anestetika og nesepressur).

*Adrenergika:* Trisykliske antidepressiva kan motvirke den antihypertensive effekten av sentralt virkende antihypertensiva som guanetidin, betanidin, reserpin, klonidin og metyldopa. Det anbefales å evaluere all behandling med antihypertensiva under behandling med trisykliske antidepressiva.

*Antikolinerga:* Trisykliske antidepressiva kan potencere effekten av disse legemidlene på øyet, sentralnervesystemet, tarm og blære. Samtidig bruk bør unngås på grunn av økt risiko for paralytisk ileus, hyperpyreksi, osv.

*Legemidler som forlenger QT-intervallet,* inkludert antiarytmika som kinidin, antihistaminene astemizol og terfenadin, enkelte antipsykotika (særlig pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øke risikoen for ventrikulære arytmier hvis de tas med trisykliske antidepressiva.

Vis forsiktighet ved samtidig bruk av amitriptylin og metadon på grunn av muligheten for additive effekter på QT-intervallet og økt risiko for alvorlige kardiovaskulære effekter.

Forsiktighet anbefales også ved samtidig bruk av amitriptylin og diuretika som induserer hypokalemi (for eksempel furosemid)

*Tioridazin:* Samtidig administrering av amitriptylin og tioridazin (CYP2D6-substrat) bør unngås på grunn av hemming av tioridazin-metabolisme og dermed økt risiko for kardiale bivirkninger.

*Tramadol*: Samtidig bruk av tramadol (et CYP2D6-substrat) og trisykliske antidepressiva (TCA), for eksempel amitriptylin, øker risikoen for anfall og serotonergt syndrom. Dessuten kan denne kombinasjonen hemme metabolismen av tramadol til den aktive metabolitten, og derved øke tramadol-konsentrasjoner som potensielt forårsaker opioid toksisitet.

*Soppmidler* som flukonazol og terbinafin øker serumkonsentrasjonen av trisykliske antidepressiva og kan medføre økt toksisitet. Synkope og torsade de pointes har forekommet.

#### Kombinasjoner som krever forholdsregler for bruk

*CNS-depressiva*: Amitriptylin kan øke de sedative effektene av alkohol, barbiturater og andre CNS-depressiva.

#### **Muligheten for at andre legemidler påvirker amitriptylin**

Trisykliske antidepressiva (TCA), inkludert amitriptylin, blir primært metabolisert av de hepatiske cytokrom P450 isozymene CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i populasjonen. Andre isozymer involvert i metabolismen av amitriptylin er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.

*CYP2D6-hemmere*: CYP2D6-isozymer kan inhiberes av en rekke legemidler, for eksempel nevroleptika, serotonin reopptakshemmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på sterke CYP2D6-hemmere inkluderer bupropion, fluoksetin, paroksetin og kinidin. Disse legemidlene kan gi betydelige reduksjoner i TCA-metabolismen og markante økninger i plasmakonsentrasjonen. Vurder å overvåke TCA-plasmanivåene når en TCA skal gis samtidig med et annet legemiddel som er kjent for å være en hemmer av CYP2D6. Dosejustering av amitriptylin kan bli nødvendig (se pkt. 4.2).

*Andre cytokrom P450-hemmere*: Cimetidin, metylfenidat og kalsiumkanalblokkere (for eksempel diltiazem og verapamil) kan øke plasmanivået av trisykliske antidepressiva og ledsagende toksisitet. Det er sett at antimykotika som flukonazol (CYP2C9-hemmer) og terbinafin (CYP2D6-hemmer) har økt serumnivåene av amitriptylin og nortriptylin.

*CYP3A4- og CYP1A2-isozymer* metaboliserer amitriptylin i mindre grad. Fluvoksamin (sterk CYP1A2-hemmer) viste seg imidlertid å øke amitriptylin plasmakonsentrasjonen, og denne kombinasjonen bør unngås. Klinisk relevante interaksjoner kan forventes ved samtidig bruk av amitriptylin og sterke CYP3A4-hemmere som ketokonazol, itrakonazol og ritonavir.

*Trisykliske antidepressiva og nevroleptika* hemmer metabolismen av hverandre. Dette kan føre til en redusert krampeterskel og anfall. Det kan bli nødvendig å justere dosen av disse legemidlene.

*Cytokrom P450-indusere*: Perorale prevensjonsmidler, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin og johannesurt (*hypericum perforatum*) kan øke metabolismen av trisykliske antidepressiva og resultere i lavere plasmanivåer av trisykliske antidepressiva og redusert antidepressiv respons.

*I nærvær av etanol* økte plasmakonsentrasjonen av fritt amitriptylin og nortriptylin konsentrasjonen.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

##### Graviditet

For amitriptylin er bare begrensede kliniske data tilgjengelig ang. eksponering under graviditet.

Dyrestudier har vist reproduksjonstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amitriptylin anbefales ikke under graviditet hvis ikke strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte/risiko.

Under kronisk bruk og etter administrasjon i de siste ukene av svangerskapet, kan neonatale abstinenssymptomer forekomme. Dette kan inkludere irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak kraftig gråting og mulige antikolinerge symptomer (urinretensjon, forstoppelse).

#### Amming

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

#### Fertilitet

Amitriptylin reduserte graviditetsraten hos rotter (se pkt. 5.3). Ingen data om effektene av amitriptylin på human fertilitet er tilgjengelig.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Amitriptylin er et sedativa.

Pasienter som er foreskrevet psykotrope legemidler kan forventes å ha en viss svekkelse i generell oppmerksomhet og konsentrasjon, og bør advares om deres evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Disse bivirkningene kan forsterkes ved samtidig inntak av alkohol.

### **4.8 Bivirkninger**

Amitriptylin kan indusere bivirkninger på samme måte som andre trisykliske antidepressiva. Noen av bivirkningene nevnt nedenfor, for eksempel hodepine, tremor, oppmerksomhetsforstyrrelser, forstoppelse og nedsatt libido kan også være symptomer på depresjon, og vil normalt avta når depresjonen bedres.

I oppføringen nedenfor brukes følgende inndeling:

MedDRA database for organklasser (SOC) / foretrukket betegnelse:

Svært vanlige (> 1/10);

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

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

Sjeldne (> 1/10 000, < 1/1000)

Svært sjeldne (<1/10 000)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut i fra tilgjengelige data).

| MedDRA SOC                                   | Frekvens       | Foretrukket betegnelse                                                    |
|----------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer       | Sjeldne        | Benmargsdepresjon, agranulocytose, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni. |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer | Sjeldne        | Nedsatt appetitt.                                                         |
| Stoffskifte og ernæringsbetingede lidelser   | Ikke kjent     | Anoreksi, økt eller redusert blodsukkernivå.                              |
| Psykiatriske lidelser                        | Svært vanlige  | Aggresjon                                                                 |
|                                              | Vanlige        | Forvirringstilstand, redusert libido, agitasjon..                         |
|                                              | Mindre vanlige | Hypomani, mani, angst, insomni, mareritt.                                 |
|                                              | Sjeldne        | Delirium (hos eldre pasienter),                                           |

|                                                        |                 |                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        |                 | hallusinasjoner (hos pasienter med schizofreni), selvmordstanker eller -atferd*.                   |
|                                                        | Ikke kjent      | Paranoia                                                                                           |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Svært vanlige   | Somnolens, tremor, svimmelhet, hodepine, døsighet, talevansker (dysartri).                         |
|                                                        | Vanlige         | Oppmerksomhetsforstyrrelser, dysgeusi, parestesi, ataksi.                                          |
|                                                        | Mindre vanlige  | Krampe.                                                                                            |
|                                                        | Svært sjeldne   | Akatisi, polyneuropati.                                                                            |
|                                                        | Ikke kjent      | Ekstrapyramidal sykdom                                                                             |
| Øyesykdommer                                           | Svært vanlige   | Akkomodasjonsforstyrrelser.                                                                        |
|                                                        | Vanlige         | Mydriasis.                                                                                         |
|                                                        | Svært sjelden   | Akutt glaukom.                                                                                     |
| Sykdommer i øre og labyrint                            | Mindre vanlige  | Tinnitus.                                                                                          |
| Hjertesykdommer                                        | Svært vanlige   | Hjertebank, takykardi                                                                              |
|                                                        | Vanlige         | Atrioventrikulær blokk, grenblokk.                                                                 |
|                                                        | Mindre vanlige  | Kollapsforhold, forverring av hjertesvikt.                                                         |
|                                                        | Sjeldne         | Arytmi.                                                                                            |
|                                                        | Svært sjeldne   | Kardiomyopati, torsades de pointes.                                                                |
|                                                        | Ikke kjent      | Myokarditt grunnet overfølsomhet.                                                                  |
| Karsykdommer                                           | Svært vanlige   | Ortostatisk hypotensjon.                                                                           |
|                                                        | Mindre uvanlige | Hypertensjon.                                                                                      |
|                                                        | Ikke kjent      | Hypertermi.                                                                                        |
|                                                        | Svært vanlig    | Tett nese.                                                                                         |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Svært sjeldne   | Allergisk inflammasjon i henholdsvis lungealveolene og i lungevevet (alveolitt, Lofflers syndrom). |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Svært vanlige   | Tørr munn, forstoppelse, kvalme.                                                                   |
|                                                        | Mindre vanlige  | Diaré, oppkast, tungeødem.                                                                         |
|                                                        | Sjeldne         | Forstørret spyttkjertel, paralytisk ileus.                                                         |
| Sykdommer i lever og galleveier                        | Sjeldne         | Gulsott.                                                                                           |
|                                                        | Mindre vanlige  | Nedsatt leverfunksjon (f.eks kolestatisk leversykdom).                                             |
|                                                        | Ikke kjent      | Hepatitt.                                                                                          |
| Hud- og underhudssykdommer                             | Svært vanlige   | Hyperhidrose.                                                                                      |
|                                                        | Mindre vanlige  | Utslett, urtikaria, ansiktsødem.                                                                   |
|                                                        | Sjeldne         | Alopecia, lysømfintlighet.                                                                         |
| Sykdommer i nyre og urinveier                          | Vanlige         | Vannlatingsforstyrrelser.                                                                          |
|                                                        | Mindre vanlige  | Urinretensjon.                                                                                     |
| Lidelser i kjønnsorganer                               | Vanlige         | Eretil dysfunksjon..                                                                               |

|                                                           |                |                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| og brystsykdommer                                         | Mindre vanlige | Galaktoré                                                                                                |
|                                                           | Sjeldne        | Gynekomasti.                                                                                             |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Vanlige        | Tretthet, tørste.                                                                                        |
|                                                           | Sjeldne        | Feber.                                                                                                   |
| Undersøkelser                                             | Svært vanlige  | Vektøkning.                                                                                              |
|                                                           | Vanlige        | Unormalt elektrokardiogram, QT forlenget elektrokardiogram, forlenget elektro QRS-kompleks, hyponatremi. |
|                                                           | Mindre vanlige | Økt intraokulært trykk.                                                                                  |
|                                                           | Sjeldne        | Redusert vekt.<br>Unormale leverfunksjonstester, økt alkalisk fosfatase, økt transaminase.               |

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

Epidemiologiske studier, hovedsakelig gjennomført hos pasienter på 50 år og eldre, viser en økt risiko for benbrudd hos pasienter som får SSRI og TCA. Mekanismen som fører til denne risikoen er ukjent.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i vedlegg V.\\*](#)

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

*Antikolinerge symptomer:* Mydriasis, takykardi, urinretensjon, tørre slimhinner, nedsatt tarmmotilitet. Kramper, feber. Plutselig forekomst av CNS-depresjon. Nedsatt bevissthet som utvikler seg til koma. Respiratorisk depresjon.

*Hjertesymptomer:* Arytmier (ventrikkeltakykardi, torsade de pointes, ventrikkelflimmer). EKG viser karakteristisk forlenget PR-intervall, utvidelse av QRS-kompleks, QT-forlengelse, T-bølgeutflating eller inversjon, ST-segmentdepresjon og varierende grad av hjerteblokk som utvikles til hjerrestans. Utvidelse av QRS-komplekset korrelerer vanligvis godt med graden av toksisitet ved akutte overdoseringer. Hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk. Metabolsk acidose, hypokalemi.

### **Effektene av en overdose vil forsterkes ved samtidig inntak av alkohol og andre psykotropika.**

Det er betydelig individuell variasjon i responser på overdose. Barn er spesielt utsatt for kardiotoksitet og anfall.

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

### Behandling

1. Sykehusinnleggelse (intensivavdelingen) hvis nødvendig. Behandlingen er symptomatisk og støttende.
2. Vurdere og behandle ABC (luftveier, pust og sirkulasjon) som nødvendig. Sikre en i.v. tilgang. Tett oppfølging selv i tilsynelatende ukompliserte tilfeller.
3. Undersøk for kliniske funksjoner. Sjekk urea og elektrolytter - undersøk lav kalium og monitor urinmengde. Sjekk arterielle blodgasser - undersøk acidose. Utfør elektrotil for QRS > 0,16 sekunder
4. Ikke gi flumazenil for å reversere benzodiazepin toksisitet i blandede overdoser.
5. Vurder ventrikkelskylling bare hvis innen én time etter en potensielt dødelig overdose.

Åpne luftveier opprettholdes ved intubasjon, der dette er nødvendig. Behandling i respirator er tilrådelig for å forhindre en mulig respirasjonsstans. Kontinuerlig EKG-overvåking av hjertefunksjonen i 3–5 dager. Behandling av det følgende vil bli avgjort fra tilfelle til tilfelle:

- Brede QRS-intervallene, hjertesvikt og ventrikulære arytmier
- Sirkulasjonssvikt
- Hypotensjon
- Hypertermi
- Kramper
- Metabolsk acidose.

6. Uro og kramper kan behandles med diazepam.

7. Pasienter som viser tegn på toksisitet bør overvåkes i minst 12 timer.

8. Monitor for rhabdomyolyse hvis pasienten har vært bevisstløs i lengre tid.

9. Siden dosering er ofte bevisst, kan pasienten forsøke selvmord på annen måte under restitusjonsfasen. Dødsfall etter bevisst eller tilfeldig overdose har skjedd med denne klassen av medikamenter.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidepressiva. Ikke-selektiv monoaminreopptakshemmer (trisykliske antidepressiva)

ATC-kode: N06A A09

#### Virkningsmekanisme

Amitriptylin er et trisyklisk antidepressivum og et smertestillende middel. Det har markante antikolinerge og sedative egenskaper. Det hemmer reopptak, og dermed inaktivering av noradrenalin og serotonin i nerveterminaler. Hemmet reopptak av disse monoamine nevrotransmitterne potenserer deres aktivitet i hjernen. Dette ser ut til å være forbundet med den antidepressive effekten.

Trisykliske antidepressiva har affinitet for muskarin- og histamin H<sub>1</sub>-reseptorer i varierende grad.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av amitriptylin (som injeksjonsvæske, oppløsning) er vist for indikasjonen Depressiv lidelse

Den antidepressive virkningen setter vanligvis inn etter 2-4 uker. Den beroligende effekten er ikke forsinket.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

#### Absorpsjon

På grunn av første-pass-metabolisme i leveren etter intravenøs administrering når legemidlet maksimale plasmakonsentrasjoner svært hurtig og fullstendig med en hurtig bifaset konsekvent nedgang som reflekterer genereringen av distribusjonsekvilibrum mellom vev, periferiske og sentrale deler.

#### Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ( $V_d$ )<sub>β</sub> beregnet etter intravenøs administrasjon er 1221, intervall 769–1702 l.

Plasmaproteinbinding er ca. 95 %.

Amitriptylin og hovedmetabolitten nortriptylin passerer placentabarrieren.

Hos ammende mødre blir amitriptylin og nortriptylin utskilt i små mengder i morsmelken. Forholdet mellom melkekonsentrasjon og plasmakonsentrasjon hos kvinner er omtrent 1:1. Anslått daglig spedbarnseksponering (amitriptylin + nortriptylin) er i gjennomsnitt 2 % av de tilsvarende maternale vektrelaterte dosene av amitriptylin (i mg/kg) (se pkt. 4.6).

#### Biotransformasjon

*In vitro* fortsetter forbrenningen av amitriptylin hovedsakelig gjennom demetylering (CYP2C19, CYP3A) og hydroksylering (CYP2D6) fulgt av konjugasjon med glukuronsyre. Andre isozymer som er involvert er CYP1A2 og CYP2C9. Metabolismen er underlagt genetisk polymorfisme. Den viktigste aktive metabolitten er det sekundære aminet, nortriptylin. Nortriptylin er en mer potent hemmer av noradrenalin enn av serotonin-gjenopptak, mens amitriptylin hemmer gjenopptaket av noradrenalin og serotonin like bra. Andre metabolitter som cis- og trans-10-hydroksyamitriptylin og ci- og trans-10-hydroksynortriptylin har samme profil som nortriptylin, men er betydelig mindre potent. Demetylnortriptylin og amitriptylin-N-oksidi er kun til stede i plasma i minuttmengder; sistnevnte nesten inaktiv. Alle metabolittene har mindre antikolinergisk aktivitet enn amitriptylin og nortriptylin. I plasma dominerer mengden på totalt 10-hydroksynortriptylin, men de fleste av metabolittene er konjugert.

#### Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden fra plasma etter i.v.-administrering på 40-60 mg amitriptylinhydroklorid var 10,1-27,8 t på 15 mg 15,5-19,5 t. Hos eldre er halveringstiden forlenget..

Gjennomsnittlig systemisk klaring (Cl<sub>s</sub>) er 51,5 ± 13,8 l/t, område 25,6-71,8 l/t.

Eliminasjonshalveringstiden (t<sub>1/2</sub> β) for amitriptylin etter peroral administrering er omtrent 25 timer (24,65 ± 6,31 timer; intervall 16,49-40,36 timer). Gjennomsnittlig systemisk klaring (Cl<sub>s</sub>) er 39,24 ± 10,18 l/t, intervall 24,53-53,73 l/t.

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

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

#### Eldre pasienter

Lengre halveringstider på grunn av en redusert metabolisme er påvist hos eldre pasienter.

#### Redusert leverfunksjon

Redusert leverfunksjon kan redusere

utskillelse via lever, noe som resulterer i høyere plasmanivåer og forsiktighet bør utvises ved behandling av disse pasientene (se pkt. 4.2).

#### Redusert nyrefunksjon

Nyresvikt har ingen innvirkning på kinetikken.

#### Polymorfisme

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

#### Farmakokinetiske / farmakodynamiske forhold

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

Den terapeutiske plasmakonsentrasjonen ved depresjoner er rundt 80 – 200 ng/ml ( $\approx$  280 – 700 nmol/l) (for amitriptylin + nortriptyline). Nivåer over 300–400 ng/ml er assosiert med økt risiko for forstyrrelser i hjertets ledningsevne i form av forlenget QRS-kompleks eller AV-blokk.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Amitriptylin-hemmede ione kanaler, som er ansvarlige for hjertets repolarisering (hERG-kanaler), er i øvre mikromolar-område for terapeutiske plasmakonsentrasjoner.

Amitriptylin kan derfor øke risikoen for hjerterytmie (se pkt. 4.4).

Det genotoksiske potensialet til amitriptylin har blitt undersøkt i ulike *in vitro*- og *in vivo*-studier. Disse undersøkelsene avdekket delvis motstridende resultater, særlig at potensial til å indusere kromosomavvik ikke kan utelukkes. Langsiktige karsinogenisitetstudier er ikke utført.

I reproduksjonstudier ble teratogene effekter ikke observert hos mus, rotter eller kaniner da amitriptylin ble gitt oralt i doser på 2–40 mg/kg/dag (inntil 13 ganger maksimal anbefalt human amitriptylindose på 150 mg/dag eller 3 mg/kg/dag for en pasient på 50 kg). Litteratur-data antyder likevel en risiko for misdannelser og forsinkelser i forbeining av mus, hamstere, rotter og kaniner ved 933 ganger maksimal anbefalt dose. Det var en mulig sammenheng med innvirkning på fertilitet hos rotter, nemlig en lavere graviditetsfrekvens. Årsaken til effekten på fertilitet er ukjent.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

[Fylles ut nasjonalt]

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

[Fylles ut nasjonalt]

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

[Fylles ut nasjonalt]

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

[Fylles ut nasjonalt]

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle krav for destruksjon.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

[Fylles ut nasjonalt]

**10. OPPDATERINGSDATO**

[Fylles ut nasjonalt]

## **MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJEN OG DEN INDRE EMBALLASJEN**

**Eske/etikett**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

[Saroten og andre berørte navn 10 mg filmdrasjerte tabletter, Saroten og andre berørte navn 25 mg filmdrasjerte tabletter, Saroten og andre berørte navn 25 mg depotkapsler, harde, Saroten og andre berørte navn 50 mg depotkapsler, harde, Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter] amitriptylin

[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting, Saroten og andre berørte navn 2 ml, 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning] amitriptylinhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

[Fylles ut nasjonalt]

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

[Fylles ut nasjonalt]

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

[Fylles ut nasjonalt]

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

[Fylles ut nasjonalt]

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

[Fylles ut nasjonalt]

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

[Fylles ut nasjonalt]

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

[Fylles ut nasjonalt]

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant.

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER) ELLER STRIMLER**

**Gjennomtrykkspakninger (blister)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

[Saroten og andre berørte navn 10 mg filmdrasjerte tabletter, Saroten og andre berørte navn 25 mg filmdrasjerte tabletter, Saroten og andre berørte navn 25 mg depotkapsler, harde, Saroten og andre berørte navn 50 mg depotkapsler, harde, Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter] amitriptylin

[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting] amitriptylinhydroklorid

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**AMPULLE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

[Se vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

[Saroten og tilknyttede navn 2 ml, 50 mg kun injeksjonsvæske, oppløsning]  
amitriptylinhydroklorid

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Løsning for i.v.-infusjon og i.m.-injeksjon

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 ml

**6. ANNET**

## **PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Saroten og andre berørte navn (se Vedlegg 1) 25 mg depotkapsler, harde**

amitriptylin

**Saroten og andre berørte navn (se vedlegg I) 50 mg depotkapsler, harde**

amitriptylin

**Saroten og andre berørte navn (se vedlegg I) 75 mg tabletter med modifisert frisetting**

amitriptylinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva X er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker X
3. Hvordan du bruker X
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer X
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva X er og hva det brukes mot**

X tilhører en legemiddelgruppe som kalles trisykliske antidepressiva.

Denne medisinen brukes til behandling av:

- Depresjon hos voksne (depressive episoder)
- Nervesmerter hos voksne
- Forebygging av kronisk spenningshodepine hos voksne
- Forebygging av migrene hos voksne
- Sengevæting om natten hos barn på 6 år og oppover, kun når organiske årsaker, slik som spina bifida (medfødt utviklingsforstyrrelse i ryggen) og relaterte sykdommer har blitt utelukket og ingen respons er oppnådd med all annen ikke-medikamentell- og medikamentell behandling, inkludert muskelavslappende midler og legemidlet desmopressin. Dette legemidlet skal kun foreskrives av leger med ekspertise innen behandling av pasienter med vedvarende sengevæting.

### **2. Hva du må vite før du bruker X**

**Bruk ikke X:**

- dersom du er allergisk overfor amitriptylin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du nylig har hatt hjerteinfarkt (myokardinfarkt)
- hvis du har hjerteproblemer som forstyrrelser i hjerterytmen, som ses på et elektrokardiogram (EKG), hjerteblokk eller koronar arteriesykdom

- hvis du tar legemidler som kalles monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere)
- hvis du har tatt MAO-hemmerer i løpet av de siste 14 dagene
- hvis du har tatt moklobemid (legemiddel mot depresjon) dagen før
- hvis du har en alvorlig leversykdom

Hvis du behandles med X, må du slutte å ta dette legemidlet og vente i 14 dager før du starter behandling med en MAO-hemmer.

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn under 6 år.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker X.

Hjerterytmeforstyrrelser og lavt blodtrykk (hypotensjon) kan forekomme hvis du får en høy dose med amitriptylin. Dette kan også forekomme i vanlige doser hvis du har en allerede eksisterende hjertesykdom.

### Forlenget QT-intervall

En forstyrrelse i hjertets elektriske system som kalles "lang QT-tid-syndrom" (som vises på elektrokardiogrammet, EKG) og hjerterytmeforstyrrelser (rask eller uregelmessig hjerterytme) har blitt rapportert med X. Si fra til legen hvis du:

- har langsom hjerterytme,
- har eller har hatt et problem der hjertet ditt ikke kan pumpe blodet rundt i kroppen så godt som det burde (en tilstand kalt hjertesvikt)
- tar noen annen medisin som kan medføre hjerteproblemer, eller
- har et problem som gir deg lavt kalium- eller magnesiumnivå, eller høyt kaliumnivå i blodet
- har planlagt en operasjon, fordi det kan være nødvendig å stoppe behandlingen med amitriptylin før du får bedøvelse (anestesi). Ved eventuell akutt operasjon, skal anestesilegen bli informert om at du behandles med amitriptylin
- har en overaktiv skjoldbruskkjertel eller får skjoldbruskkjertelmedisin.

### Selv mordstanker og forverring av depresjon

Hvis du er deprimert kan du i blant ha tanker om å ville skade deg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan øke når du starter med antidepressiva, fordi det tar tid for disse legemidlene å virke. Vanligvis tar det omtrent to uker, men iblant kan det også ta lengre tid.

Det er sannsynlig at du vil ha slike tanker:

- Hvis du tidligere har hatt tanker om å begå selvmord eller ville skade deg selv
- Hvis du er en ung voksen. Informasjon fra studier på pasienter har vist at det er en økt risiko for selvmordsatferd hos unge voksne (under 25 år) med psykiske sykdommer og som ble behandlet med antidepressiva.

Hvis du har tanker om å ville skade deg selv eller begå selvmord, må du kontakte legen din eller dra til et sykehus umiddelbart.

Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert, og be dem lese gjennom dette pakningsvedlegget. Du kan be de fortelle deg det dersom de tror at depresjonen eller angsten din har blitt verre, eller om de er bekymret for endringer i oppførselen din.

### Maniske episoder

Noen pasienter med manisk-depressiv lidelse kan gå inn i en manisk fase. Dette er preget av voldsomme og raskt skiftende ideer, overdreven munterhet og overdreven fysisk aktivitet. I slike tilfeller er det viktig å kontakte legen din, som sannsynligvis vil endre medisineren.

Fortell legen din hvis du har, eller tidligere har hatt, noen medisinske problemer, spesielt hvis du har

- trangvinkelglaukom (synstap på grunn av unormalt høyt trykk i øyet)
- epilepsi, en historie med kramper eller anfall
- vanskeligheter med vannlating

- forstørret prostata
- skjoldbrusksykdom
- bipolar sykdom (manisk-depressiv)
- schizofreni
- alvorlig leversykdom
- alvorlig hjertesykdom
- pylorusstenose (innsnevring av mageutløpet) og paralytisk ileus (blokkert tarm/en form for tarmslyng)
- diabetes (sukkersyke), da du muligens trenger en justering av legemidlet du tar mot diabetesen.

Hvis du bruker en gruppe legemidler mot depresjon som kalles SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere), kan legen din vurdere å endre dosen av legemidlet (se også avsnitt 2 «Andre legemidler og X» og avsnitt 3)

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter vil få visse bivirkninger slik som svimmelhet når de reiser seg på grunn av lavt blodtrykk (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

## Barn og ungdom

*Depresjon, nervesmerter, kronisk spenningshodepine og forebygging mot migrene*

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år mot disse sykdommene, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

*Sengevæting om natten*

- EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom
- Dette legemidlet skal ikke tas sammen med et antikolinergt legemiddel (se også avsnitt 2 «Andre legemidler og X»)
- Selvmordstanker og -atferd kan også utvikles under tidlig behandling med antidepressiva for andre lidelser enn depresjon. De samme forholdsreglene som tas ved behandling av pasienter med depresjon bør derfor følges ved behandling av pasienter med enurese

## Andre legemidler og X

Noen legemidler kan endre effekten til andre legemidler som iblant kan føre til alvorlige bivirkninger.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, som:

- monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere), for eksempel fenelzin, iproniazid, isocarboxazid, nialamid eller tranylcypromin (brukes til behandling av depresjon) eller selegilin (brukes til behandling av Parkinsons sykdom). Disse skal ikke tas samtidig med X (se avsnitt 2 «Ikke ta X»)
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin and fenyylpropanolamin (disse kan finnes i hoste- eller forkjølelsesmedisin og i noen anestesimidler)
- legemidler til behandling av høyt blodtrykk, for eksempel kalsium-kanalblokkere (for eksempel diltiazem og verapamil), guanetidin, betanidin, klonidin, reserpin og metyldopa
- antikolinerge legemidler slik som visse legemidler for behandling av Parkinsons sykdom og gastrointestinale sykdommer (for eksempel atropin, hyoscyamin)
- tioridazin (brukes til å behandle schizofreni)
- tramadol (smertestillende)
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (som flukonazol, terbinafin, ketokonazol og itraconazol)
- sedativa (beroligende, som barbiturater)
- antidepressiva (for eksempel SSRI (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin) og bupropion)
- legemidler mot visse hjertelidelser (for eksempel betablokkere og antiarytmika)
- cimetidin (brukes til behandling av magesår)
- metylfenidat (brukes til å behandle ADHD)
- ritonavir (brukes til å behandle HIV)

- prevensjonsmidler som tas via munnen
- rifampicin (til å behandle infeksjoner)
- fenytoin og karbamazepin (brukes til å behandle epilepsi)
- Johannesurt (*hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- behandling av skjoldbruskkjertelen

Du bør også si fra til legen din hvis du tar eller nylig har tatt legemidler som kan påvirke hjerterytmen, for eksempel:

- legemidler som behandler uregelmessige hjerteslag (for eksempel kinidin og sotalol)
- astemizol og terfenadin (brukes til å behandle allergier og høysnue)
- legemidler som brukes til å behandle visse psykiske sykdommer (for eksempel pimozid og sertindol)
- cisaprid (brukes til å behandle visse typer fordøyelsesproblemer)
- halofantrin (brukes til å behandle malaria)
- metadon (brukes til å behandle smerter og til avrusning)
- diuretika (vanndrivende tabletter, for eksempel furosemid)

Hvis du skal gjennom en operasjon og får generell eller lokal anestesi, må du fortelle legen at du tar dette legemidlet.

Du må også si fra til tannlegen din at du tar dette legemidlet hvis du skal ha lokalbedøvelse.

#### **Inntak av X sammen med alkohol**

Det anbefales ikke å drikke alkohol under behandlingen med dette legemidlet, fordi dette kan øke den beroligende effekten.

#### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amitriptylin er ikke anbefalt under graviditet hvis legen din ikke anser bruken som strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte og risiko. Hvis du har tatt dette legemidlet i den siste delen av graviditeten, kan den nyfødte ha abstinenssymptomer slik som irritabilitet, økt muskelspenning, skjelving, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak, kraftig gråting, urinretensjon (mangelfull tømning av blæren) og forstoppelse.

Legen din vil avgjøre om du bør begynne/fortsette/slutte å amme eller om du skal slutte å bruke dette legemidlet, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for deg.

#### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake døsighet og svimmelhet, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Du må ikke kjøre eller arbeide med verktøyer eller maskiner hvis du merker slike symptomer.

<[Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde]

#### **X inneholder sukrose**

Hvis legen sin har fortalt deg at du har en intoleranse overfor visse sukkertyper, ta kontakt med legen før du tar dette legemidlet.

### **3. Hvordan du bruker X**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Ikke alle doseringsskjemaer kan oppnås med alle legemiddelformer/styrker. Den aktuelle formuleringen/styrken bør velges for startdoser og eventuelle senere doseøkninger.

#### **Depresjon**

#### *Voksne*

Anbefalt startdose er 50 mg om kvelden. Avhengig av din respons på legemidlet, kan legen gradvis øke dosen til 150 mg om kvelden.

<[Saroten og andre berørte navn 75mg, tablett med modifisert frisetting]

På grunn av de to delestrekene, kan Saroten-tablettene deles i tre deler. Dosen kan derfor økes i trinn på 25 mg amitiptylinhydroklorid av gangen. De tablettedelene som ikke er skal brukes umiddelbart, kan oppbevares i reservoaret i tablettesken inntil neste inntak.

#### *Eldre (over 65 år) og pasienter med hjerte-karsykdom*

Anbefalt startdose er 25 mg om kvelden. Avhengig av din respons på legemidlet, kan legen øke dosen til 100 mg om kvelden.

Dersom du bruker doser i området 100 mg – 150 mg om kvelden, kan legen finne det nødvendig å følge deg opp deg oftere.

#### **Bruk av X hos barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom for behandling av depresjon. Se avsnitt 2 for mer informasjon.

#### ***Nervesmerter, kronisk spenningshodepine og forebygging mot migrene***

Legen din vil justere medisinen i henhold til symptomene og din reaksjon på behandlingen.

#### *Voksne*

Legen vil sannsynligvis velge å starte behandlingen din med Saroten tabletter før behandlingsstart med X.

Startdosen bør være 10 mg - 25 mg om kvelden. Anbefalte doser er 25 mg – 75 mg om kvelden.

Legen kan gradvis øke dosen din avhengig av responsen på legemidlet. Dersom du får doser over 100 mg daglig, kan legen finne det nødvendig å følge deg opp deg oftere.

#### *Eldre (over 65 år) og pasienter med hjerte- karsykdom*

Det anbefales å starte med en dose på 25 mg om kvelden. Avhengig av din respons på legemidlet kan legen gradvis øke dosen.

Dersom du bruker doser over 75 mg daglig, kan legen finne det nødvendig å følge deg opp deg oftere.

#### **Bruk av X hos barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom for behandling av nervesmerter, forebygging av kronisk spenningshodepine og forebygging av migrene. Se avsnitt 2 for mer informasjon.

#### ***Sengevæting om natten***

#### **Bruk av X hos barn og ungdom**

De anbefalte dosene for barn:

- under 6 år: se avsnitt 2 «Bruk ikke X»
- fra 6 til 10 år: 10 mg - 20 mg daglig. Et bedre egnet doseringsskjema bør brukes for denne aldersgruppen
- fra 11 år og eldreoppover: 25 mg – 50 mg.

Dosen bør økes gradvis.

Ta dette legemidlet 1–1½ time før sengetid.

Før behandlingen starter vil legen ta et EKG av hjertet ditt for å se etter tegn på uvanlig hjerterytme.

Legen vil evaluere behandlingen din på nytt etter 3 måneder og dersom nødvendig utføre et nytt EKG.

Ikke avslutt behandlingen uten å snakke med legen først.

### **Pasienter med spesiell risiko**

Pasienter med leversykdommer eller personer kjent som “dårlige omsettere” får vanligvis lavere doser. Legen din kan ta blodprøver for å fastslå amitriptylin-nivået i blodet (se også avsnitt 2).

### **Hvordan og når du skal ta X**

Dette legemidlet tas hver kveld som én enkelt dose.

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

<[Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde]

Svelg kapslene med et glass vann.

Dersom du synes det er vanskelig å svelge kapslene, kan du åpne dem og legge pelletene (innholdet i kapslene) f.eks. i yoghurt eller kald drikk. Pelletene må ikke tygges.>

<[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting]

Delestreken gjør det lettere å dele tabletten i 3 like doser. De tablettedelene som ikke skal brukes umiddelbart, kan oppbevares i reservoaret i tablettesken.

X kan tas med eller uten mat.

Tablettene svelges med vann og kan tas uavhengig av måltider.>

### **Behandlingsvarighet**

Du må ikke endre legemiddeldosen eller slutte å ta legemidlet uten å ha snakket med legen din først.

### **Depresjon**

Som med andre legemidler til behandling av depresjon, kan det ta noen få uker før du føler en bedring.

Ved behandling av depresjon er behandlingsvarigheten individuell, og varer vanligvis i minst 6 måneder. Behandlingens varighet bestemmes av legen.

Fortsett å ta dette legemidlet så lenge legen din anbefaler det.

Den underliggende sykdommen kan vedvare i lang tid. Hvis du avslutter behandlingen for tidlig, kan symptomene komme tilbake.

### **Nervesmerter, kronisk spenningshodepine og forebygging av migrene**

Det kan ta noen uker før du merker smertelindring.

Snakk med legen om varigheten på behandlingen din og fortsett å ta dette legemidlet så lenge legen anbefaler det.

### **Sengevæting om natten**

Legen din vil evaluere om behandlingen skal fortsette etter 3 måneder.

### **Dersom du tar for mye av X**

Kontakt lege eller nærmeste sykehus eller legevakt umiddelbart. Gjør dette selv om du ikke kjenner tegn til ubehag eller forgiftning. Ta med deg legemiddelbeholderen hvis du drar til en lege eller et sykehus.

Symptomer på overdose omfatter:

- utvidede pupiller
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- vanskeligheter med vannlating
- tørr munn og tunge
- tarmblokkering
- anfall
- feber
- agitasjon (uro/rastløshet)
- forvirring

- hallusinasjoner
- ukontrollerte bevegelser
- lavt blodtrykk, svak puls, blekhet
- pustevansker
- blå misfarging i huden
- redusert hjerterytme
- døsighet
- tap av bevissthet
- koma
- ulike hjertesymptomer slik som hjerteblokk, hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk, metabolsk acidose, hypokalemi.

### **Dersom du har glemt å ta X**

Ta den neste dosen ved det vanlige tidspunktet. Du må ikke ta en dobbel som erstatning for en glemt dosen.

### **Dersom du avbryter behandling med X**

Legen din vil bestemme når og hvordan du skal avslutte behandlingen for å unngå ubehagelige symptomer som kan oppstå hvis du stopper brått (for eksempel hodepine, uvelhet, søvnløshet og irritabilitet).

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får noen av følgende symptomer, må du snakke med lege umiddelbart:

- Anfall med periodevis tåkesyn, regnbuesyn og øyesmerte.  
Du bør umiddelbart få en øyeundersøkelse før behandlingen med dette legemidlet kan fortsette. Denne tilstanden kan være et tegn på akutt glaukom. Svært sjeldne bivirkninger kan påvirke opptil 1 av 10 000 mennesker.

Et hjerteproblem som kalles "forlenget QT-tid-intervall" (som vises på ditt elektrokardiogram (EKG)). Vanlige bivirkninger kan påvirke opptil 1 av 10 mennesker.

- Alvorlig forstoppelse, oppsvulmet mage, feber og oppkast.  
Disse symptomene kan skyldes at deler av tarmen blir lammet. Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1000 mennesker.
- Eventuell gulfarge i huden og i det hvite i øyet (gulsott).  
Leveren din kan være påvirket. Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1000 mennesker.
- Blåmerker, blødning, blekhet eller vedvarende sår hals og feber.  
Disse symptomene kan være de første tegnene på at blodet eller beinmargen din kan være rammet. Effekt på blodet kan være en reduksjon i antall røde blodceller (som frakter oksygen rundt i kroppen), hvite blodceller (som bidrar til å bekjempe infeksjoner) og blodplater (som bidrar til koagulering). Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1000 mennesker.
- Selvmordstanker eller -atferd. Sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 1000 mennesker.

Bivirkningene oppført nedenfor har blitt rapportert med følgende frekvenser:

Svært vanlige bivirkninger: påvirker flere enn 1 av 10 personer

- søvnighet/døsighet
- skjelving i hender eller andre kroppsdeler
- svimmelhet
- hodepine
- unormal, kraftig eller rask hjerterytme
- svimmelhet når du reiser deg på grunn av lavt blodtrykk (ortostatisk hypotensjon)
- tørr munn
- forstoppelse
- kvalme
- sterk svetting
- vektøkning
- utydelig eller treg tale
- aggresjon
- tett nese

Vanlige bivirkninger: påvirker inntil 1 av 10 personer

- forvirring
- seksuell forstyrrelse (reduert sexlyst, problemer med ereksjon)
- oppmerksomhetsforstyrrelse
- smaksforandringer
- nummenhet eller prikking i armer eller ben
- forstyrret koordinasjon
- utvidede pupiller
- hjerteblokk
- tretthet
- lav natriumkonsentrasjon i blodet
- agitasjon
- vannlatingsproblemer
- tørste

Mindre vanlige bivirkninger: påvirker inntil 1 av 100 personer

- spenning, angst, søvnproblemer, mareritt
- kramper
- tinnitus
- økt blodtrykk
- diaré, oppkast
- hudutslett, elveblest (urtikaria), hevelse i ansikt og tunge
- vannlatingsproblemer
- økt produksjon av brystmelk eller melkeutstrømming uten amming
- økt trykk i øyeeplet
- kollapstilstander
- forverring av hjertefeil
- nedsatt leverfunksjon (f.eks kolestatisk leversykdom).

Sjeldne bivirkninger: påvirker inntil 1 av 1000 personer

- redusert matlyst
- delirium (forvirringstilstand hos eldre pasienter), hallusinasjoner (spesielt hos schizofrenipasienter)
- uregelmessighet i hjerterytme eller hjerteslagmønster
- hevelse i spyttkjertlene
- hårtap
- økt følsomhet overfor sollys
- brystforstørrelse hos menn
- feber
- vekttap
- unormale resultater på leverfunksjonstester.

Svært sjeldne bivirkninger: påvirker inntil 1 av 10 000 personer

- hjertemuskelsykdom
- følelse av indre uro og et overbevisende behov for å være i konstant bevegelse
- forstyrrelse av perifere nerver
- akutt økning av trykket i øyet
- bestemte former for unormal hjerterytme (såkalt torsades de pointes)
- allergisk betennelse i lungealveolene og lungevevet

Ikke kjente bivirkninger: frekvens kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelige data

- fravær av appetitt
- heving eller senking av blodsukker
- paranoia
- bevegelsesforstyrrelser (utfrivillige bevegelser eller reduserte bevegelser)
- hypersensitiv betennelse i hjertemuskelen
- hepatitt
- hetetokter

Økt risiko for beinfrakturer har blitt observert hos pasienter som tar denne typen legemidler.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale rapporteringssystemet som beskrevet i vedlegg V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer X**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

[Fylles ut nasjonalt]

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av X**

<[Saroten og andre berørte navn depotkapsler, harde]

- Virkestoff er amitriptylin.>

<[Saroten og andre berørte navn 75 mg, tabletter med modifisert frisetting]

- Virkestoff er amitriptylinhydroklorid.>

[Fylles ut nasjonalt]

### **Hvordan X ser ut og innholdet i pakningen**

[Fylles ut nasjonalt].

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månedÅÅÅÅ}>.**  
[Fylles ut nasjonalt]

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Saroten og andre berørte navn (se Vedlegg 1) 10 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Saroten og andre berørte navn (se Vedlegg I) 25 mg filmdrasjerte tabletter**  
**Saroten og andre berørte navn (se Vedlegg I) 50 mg filmdrasjerte tabletter**

amitriptylin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva X er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker X
3. Hvordan du bruker X
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer X
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva X er og hva det brukes mot**

X tilhører en legemiddelgruppe som kalles trisykliske antidepressiva.

Denne medisinen brukes til behandling av:

- Depresjon hos voksne (depressive episoder)
- Nervesmerter hos voksne
- Forebygging av kronisk spenningshodepine hos voksne
- Forebygging av migrene hos voksne
- Sengevæting om natten hos barn 6 år og oppover, kun når organiske årsaker, slik som spina bifida (medfødt utviklingsforstyrrelse i ryggen) og relaterte sykdommer har blitt utelukket og ingen respons er oppnådd med all annen ikke-medikamentell- og medikamentell behandling, inkludert muskelavslappende midler og legemidlet desmopressin. Dette legemidlet skal kun foreskrives av leger med ekspertise innen behandling av pasienter med vedvarende sengevæting.

### **2. Hva du må vite før du bruker X**

**Bruk ikke X:**

- dersom du er allergisk overfor amitriptylin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du nylig har hatt hjertinfarkt (myokardinfarkt)
- hvis du har hjerteproblemer som forstyrrelser i hjerterytmen, som ses på et elektrokardiogram (EKG), hjerteblokk eller koronar arteriesykdom
- hvis du tar legemidler som kalles monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere)
- hvis du har tatt MAO-hemmere i løpet av de siste 14 dagene
- hvis du har tatt moklobemid (legemiddel mot depresjon) dagen før
- hvis du har en alvorlig leversykdom.

Hvis du blir behandlet med X, må du slutte å ta dette legemidlet og vente i 14 dager før du starter behandling med en MAO-hemmer.

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn under 6 år.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege eller apoteket før du bruker X.

Hjerterytmeforstyrrelser og lavt blodtrykk (hypotensjon) kan forekomme hvis du får en høy dose med amitriptylin. Dette kan også forekomme i vanlige doser hvis du har en allerede eksisterende hjertesykdom.

### Forlenget QT-intervall

En forstyrrelse i hjertets elektriske system som kalles "lang QT-tid-syndrom" (som vises på et elektrokardiogram, EKG) og hjerterytmeforstyrrelser (rask eller uregelmessig hjerterytme) er rapportert med X. Si fra til legen hvis du:

- har langsom hjerterytme,
- har eller har hatt et problem der hjertet ditt ikke kan pumpe blodet rundt i kroppen så godt som det burde (en tilstand kalt hjertesvikt),
- tar noen annen medisin som kan medføre hjerteproblemer, eller
- har et problem som gir deg lavt kalium- eller magnesiumnivå, eller høyt kaliumnivå i blodet
- har planlagt en operasjon, fordi det kan være nødvendig å stoppe behandlingen med amitriptylin før du får bedøvelse (anestesi). Ved eventuell akutt operasjon, skal anestesilegen bli informert om at du behandles med amitriptylin
- har en overaktiv skjoldbruskkjertel eller får skjoldbruskkjertelmedisin.

### Selv mordstanker og forverring av depresjon

Hvis du er deprimert og/eller har angstlidelser, kan du i blant ha tanker om å ville skade deg selv eller begå selvmord. Disse kan øke når du starter med antidepressiva, fordi det tar tid for disse legemidlene å virke. Vanligvis tar det omtrent to uker, men iblant kan det også ta lengre tid.

Det er sannsynlig at du vil ha slike tanker:

- Hvis du tidligere har hatt tanker om å begå selvmord eller ville skade deg selv.
- Hvis du er en ung voksen. Informasjon fra studier på pasienter har vist at det er en økt risiko for selvmordsatferd hos unge voksne (under 25 år) med psykiske sykdommer og som ble behandlet med antidepressiva.

Hvis du har tanker om å ville skade deg selv eller begå selvmord, må du kontakte legen din eller dra til et sykehus umiddelbart.

Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert, og be dem lese gjennom dette pakningsvedlegget. Du kan be de fortelle deg det dersom de tror at depresjonen eller angsten din har blitt verre, eller om de er bekymret for endringer i oppførselen din.

### Maniske episoder

Noen pasienter med manisk-depressiv lidelse kan gå inn i en manisk fase. Dette er preget av voldsomme og raskt skiftende ideer, overdreven munterhet og overdreven fysisk aktivitet. I slike tilfeller er det viktig å kontakte legen din, som sannsynligvis vil endre medisineren.

Fortell legen din hvis du har, eller tidligere har hatt, noen medisinske problemer, spesielt hvis du har

- trangvinkelglaukom (synstap på grunn av unormalt høyt trykk i øyet)
- epilepsi, en historie med kramper eller anfall
- vanskeligheter med vannlating
- forstørret prostata
- skjoldbrusksykdom
- bipolar sykdom (manisk-depressiv)
- schizofreni
- alvorlig leversykdom

- alvorlig hjertesykdom
- pylorusstenose (innsnevring av mageutløpet) og paralytisk ileus (blokkert tarm/en form for tarmslyng)
- diabetes (sukkersyke), da du muligens trenger en justering av legemidlet du tar mot diabetesen.

Hvis du bruker en gruppe legemidler mot depresjon som kalles SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere), kan legen din vurdere å endre dosen av legemidlet (se også avsnitt 2 «Andre legemidler og X» og avsnitt 3)

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter vil få visse bivirkninger, slik som svimmelhet når de reiser seg på grunn av lavt blodtrykk (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

## Barn og ungdom

*Depresjon, nervesmerter, kronisk spenningshodepine og forebygging mot migrene*

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år mot disse sykdommene, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

### *Sengevæting om natten*

- Et EKG bør utføres før oppstart av behandling med amitriptylin for å utelukke lang QT-tid-syndrom
- Disse legemidlene bør ikke tas samtidig med et antikolinergt legemiddel (se også avsnitt 2 «Andre legemidler og X»)
- Selvmordstanker og -atferd kan også utvikles under tidlig behandling med antidepressiva for andre lidelser enn depresjon. De samme forholdsreglene som tas ved behandling av pasienter med depresjon bør derfor følges ved behandling av pasienter med enurese

## Andre legemidler og X

Noen legemidler kan endre effekten til andre legemidler somiblant kan føre til alvorlige bivirkninger.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, som:

- monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere), for eksempel fenelzin, iproniazid, isocarboxazid, nialamid eller tranlylcypromin (brukes til behandling av depresjon) eller selegilin (brukes til behandling av Parkinsons sykdom). Disse skal ikke tas samtidig med X (se avsnitt 2 Ikke ta X)
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin and fenylpropanolamin (disse kan finnes i hoste- eller forkjølelsesmedisin og i noen anestesimidler)
- legemidler til behandling av høyt blodtrykk, for eksempel kalsium-kanalblokkere (for eksempel diltiazem og verapamil), guanetidin, betanidin, klonidin, reserpin og metyldopa
- antikolinerge legemidler slik for eksempel visse legemidler til behandling av Parkinsons sykdom og gastrointerstinal lidelser (for eksempel atropin, hyoskyamin)
- tioridazin (brukes til å behandle schizofreni)
- tramadol (smertestillende)
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (som flukonazol, terbinafin, ketokonazol og itrakonazol)
- sedativa (beroligende, som barbiturater)
- antidepressiva (for eksempel SSRI (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin) og bupropion)
- legemidler mot visse hjertelidelser (for eksempel betablokkere og antiarytmika)
- cimetidin (brukes til behandling av magesår)
- metylfenidat (brukes til å behandle ADHD)
- ritonavir (brukes til å behandle HIV)
- prevensjonsmidler som tas via munnen
- rifampicin (til å behandle infeksjoner)
- fenytoin og karbamazepin (brukes til å behandle epilepsi)
- Johannesurt (*hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- behandling av skjoldbruskkjertelen

Du bør også si fra til legen din hvis du tar eller nylig har tatt legemidler som kan påvirke hjerterytmen, for eksempel:

- legemidler som behandler uregelmessige hjerteslag (for eksempel kinidin og sotalol)
- astemizol og terfenadin (brukes til å behandle allergier og høysnue)
- legemidler som brukes til å behandle visse psykiske sykdommer (for eksempel pimozid og sertindol)
- cisaprid (brukes til å behandle visse typer fordøyelsesproblemer)
- halofantrin (brukes til å behandle malaria)
- metadon (brukes til å behandle smerter og til avrusning)
- diuretika ("vanndrivende tabletter", for eksempel furosemid)

Hvis du skal gjennom en operasjon og får generell eller lokal anestesi, må du fortelle legen at du tar dette legemidlet.

Du må også si fra til tannlegen din at du tar dette legemidlet hvis du skal ha lokalbedøvelse.

### **Inntak av X sammen med alkohol**

Det anbefales ikke å drikke alkohol under behandlingen med dette legemidlet, fordi dette kan øke den beroligende effekten.

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amitriptylin er ikke anbefalt under graviditet hvis legen din ikke anser bruken som strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte og risiko. Hvis du har tatt dette legemidlet i den siste delen av graviditeten, kan den nyfødte ha abstinenssymptomer slik som irritabilitet, økt muskelspenning, skjelving, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak, kraftig gråting, urinretensjon (mangelfull tømning av blæren) og forstoppelse.

Legen din vil råde deg om du skal starte/fortsette/slutte å amme eller om du skal slutte å bruke dette legemidlet, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake døsighet og svimmelhet, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Du må ikke kjøre eller arbeide med verktøyer eller maskiner hvis du merker slike symptomer ..

### **X inneholder laktose**

Hvis legen sin har en fortalt deg at du har intoleranse for overfor visse sukkertyper, ta kontakt med legen før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker X**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt legen hvis du er usikker.

Ikke alle doseringsskjemaer kan oppnås med alle legemiddelformer/styrker. Den aktuelle formuleringen/styrken bør velges for startdoser og eventuelle senere doseøkninger.

### **Depresjon**

#### *Voksne*

Anbefalt startdose er 25 mg to ganger daglig.

Avhengig av din respons på legemidlet kan legen gradvis øke dosen til 150 mg daglig fordelt på to doser.

*Eldre (over 65 år) og pasienter med hjerte-karsykdom*

Anbefalt startdose er 10 mg - 25 mg daglig

Avhengig av din respons på legemidlet kan legen gradvis øke dosen til 100 mg daglig fordelt på to doser. Dersom du bruker doser i området 100 mg–150 mg, kan legen finne det nødvendig å følge deg opp deg oftere.

### **Bruk av X hos barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom som behandling av depresjon. Se avsnitt 2 for mer informasjon.

### ***Nervesmerter, kronisk spenningshodepine og forebygging mot migrene***

Legen din vil justere medisinen i henhold til symptomene og din reaksjon på behandlingen.

*Voksne*

Anbefalt startdose er 10 mg – 25 mg om kvelden.

Anbefalt daglig dose er 25 mg–75 mg.

Avhengig av din respons på legemidlet kan legen gradvis øke. Dersom du tar over 100 mg daglig, kan legen trenge å foreta hyppigere kontroller. Legen vil fortelle deg om du skal ta dosen 1 gang per dag eller om den skal deles opp i to doser.

*Eldre (over 65 år) og pasienter med hjerte- karsykdom*

Anbefalt startdose er 10 mg - 25 mg om kvelden

Avhengig av din respons på legemidlet kan legen gradvis øke dosen til 100 mg. Dersom du bruker doser på over 75 mg daglig, kan legen finne det nødvendig å følge deg opp deg oftere.

### **Bruk av X hos barn og ungdom**

Dette legemidlet skal ikke gis til barn eller ungdom for behandling av nervesmerter, kronisk spenningshodepine profylakse og forebygging av migrene. Se avsnitt 2 for mer informasjon.

### ***Sengevæting om natten***

#### **Bruk av X hos barn og ungdom**

De anbefalte dosene for barn:

- under 6 år: se avsnitt 2 «Bruk ikke X»
- fra 6 til 10 år: 10 mg – 20 mg En egnet doseform bør brukes for denne aldersgruppen.
- fra 11 år og eldreoppover: 25 mg–50 mg.

Denne dosen skal økes gradvis.

Ta legemidlet 1–1½ time før sengetid.

Før behandlingen starter vil legen ta et EKG av hjertet ditt for å se etter tegn på uvanlig hjerterytme.

Legen vil evaluere behandlingen din på nytt etter 3 måneder og dersom nødvendig utføre et nytt EKG.

Ikke avslutt behandlingen uten å snakke med legen først.

### ***Pasienter med spesiell risiko***

Pasienter med leversykdommer eller personer kjent som “dårlige omsettere ” får vanligvis lavere doser.

Legen din kan ta blodprøver for å fastslå amitriptylin-nivået i blodet (se også avsnitt 2).

### **Hvordan og når skal du ta X**

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

<[Saroten og andre berørte navn 50 mg filmdrasjerte tabletter]

X er delbare tabletter med tre delelinjer. Delelinjen forenkler delingen av tablettene i 4 like doser. De delene som aktuelt ikke er nødvendige, kan oppbevares i reservoaret i tablettesken (under skyveåpningen på lukningen) inntil neste administrering.>

Svelg tablettene med et glass vann. Ikke tygg dem.

### **Behandlingsvarighet**

Du må ikke endre legemiddeldosen eller slutt å ta legemidlet uten å ha snakket med legen din først.

### **Depresjon**

Som med andre legemidler til behandling av depresjon, kan det ta noen få uker før du føler en bedring.

Ved behandling av depresjon er behandlingsvarigheten individuell, og varer vanligvis minst 6 måneder. Behandlingens varighet bestemmes av legen.

Fortsett å ta dette legemidlet så lenge legen din anbefaler det.

Den underliggende sykdommen kan vedvare i lang tid. Hvis du avslutter behandlingen for tidlig, kan symptomene komme tilbake.

### **Nervesmerter, kronisk spenningshodepine og forebygging av migrene**

Det kan ta noen uker før du merker smertelindring.

Snakk med legen om varigheten på behandlingen din og fortsett å ta dette legemidlet så lenge legen anbefaler det.

### **Sengevæting om natten**

Legen din vil evaluere om behandlingen skal fortsette etter 3 måneder.

### **Dersom du tar for mye av X**

Kontakt legen eller nærmeste sykehus eller legevakst umiddelbart. Gjør dette selv om du ikke kjenner tegn til ubehag eller forgiftning. Ta med deg legemiddelbeholderen hvis du drar til en lege eller et sykehus.

Symptomer på overdose omfatter:

- utvidede pupiller
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- vanskeligheter med vannlating
- tørr munn og tunge
- tarmblokkering
- anfall
- feber
- agitasjon (uro/rastløshet)
- forvirring
- hallusinasjoner
- ukontrollerte bevegelser
- lavt blodtrykk, svak puls, blekhet
- pustevansker
- blå misfarging i huden
- redusert hjerterytme
- døsighet
- tap av bevissthet
- koma
- ulike hjertesymptomer slik som hjerteblokk, hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk, metabolsk acidose, hypokalemi.

### **Dersom du har glemt å ta X**

Ta den neste dosen ved det vanlige tidspunktet. Du må ikke ta en dobbel som erstatning for en glemt dosen.

#### **Dersom du avbryter behandling med X**

Legen din vil bestemme når og hvordan du skal avslutte behandlingen for å unngå ubehagelige symptomer som kan oppstå hvis du stopper brått (for eksempel hodepine, uvelhet, søvnløshet og irritabilitet).

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får noen av følgende symptomer, må du snakke med lege umiddelbart:

- Anfall med periodevis tåkesyn, regnbuesyn og øyesmerte.  
Du bør umiddelbart få en øyeundersøkelse før behandlingen med dette legemidlet kan fortsette. Denne tilstanden kan være et tegn på akutt glaukom. Svært sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 10.000 mennesker.  
Et hjerteproblem som kalles "forlenget QT-tid-intervall" (som vises på elektrokardiogrammet, EKG). Vanlig bivirkning kan påvirke 1 av 10 mennesker.
  - Alvorlig forstoppelse, oppsvulmet mage, feber og oppkast.  
Disse symptomene kan skyldes at deler av tarmen blir lammet. Sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 1.000 mennesker.
  - Eventuell gulfarge i huden og i det hvite i øyet (gulsott).  
Leveren din kan være påvirket. Sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 1000 mennesker.
  - Blåmerker, blødning, blekhet eller vedvarende sår hals og feber.  
Disse symptomene kan være de første tegnene på at blodet eller beinmargen din kan være påvirket.  
Effekt på blodet kan være en reduksjon i antall røde blodceller (som frakter oksygen rundt i kroppen), hvite blodceller (som bidrar til å bekjempe infeksjoner) og blodplater (som bidrar til koagulering). Sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 1000 mennesker.
- Tanker om selvmord eller atferd . Sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 1000 mennesker.

Bivirkningene oppført nedenfor har blitt rapportert med følgende frekvenser:

Svært vanlige: bivirkninger påvirker flere enn 1 av 10 personer

- søvnighet/døsighet
- skjelving i hender eller andre kroppsdelar
- svimmelhet
- hodepine
- vanskeligheter med å fokusere øynene, noe som fører til tåkesyn eller dobbelt syn
- uregelmessig, hard eller rask hjerterytme
- svimmelhet når du reiser deg på grunn av lavt blodtrykk (ortostatisk hypotensjon)
- tørr munn
- forstoppelse
- kvalme
- sterk svetting
- vektøkning.

- utydelig eller treg tale
- aggresjon
- tett nese

Vanlige bivirkninger: påvirker inntil 1 av 10 personer

- forvirring
- seksuell forstyrrelse (reduisert sexlyst, problemer med ereksjon)
- oppmerksomhetsforstyrrelse
- smaksforandringer
- nummenhet eller prikking i armer eller ben
- forstyrret koordinasjon
- utydelig eller treg tale
- utvidede pupiller
- hjerteblokk
- tretthet
- lav natriumkonsentrasjon i blodet
- agitasjon
- vannlatingsproblemer
- tørste

Mindre vanlige bivirkninger: påvirker inntil 1 av 100 personer

- spenning, angst, søvnproblemer, mareritt
- kramper
- tinnitus
- økt blodtrykk
- diaré, oppkast
- hudutslett, elveblest (urtikaria), hevelse i ansikt og tunge
- vannlatingsproblemer
- økt produksjon av brystmelk eller overstrømming av brystmelk uten amming
- økt trykk i øyeepletkollapstilstander
- forverring av hjertefeil
- nedsatt leverfunksjon (f.eks kolestatisk leversykdom)

Sjeldne bivirkninger: påvirker inntil 1 av 1000 personer

- redusert matlyst
- delirium (forvirringstilstand hos eldre pasienter), hallusinasjoner (spesielt hos schizofrenipasienter)
- uregelmessighet i hjerterytme eller hjerteslagmønster
- hevelse i spyttkjertlene
- hårtap
- økt følsomhet overfor sollys
- brystforstørrelse hos menn
- økt produksjon av morsmelk eller morsmelkutstrømming uten amming
- feber
- vekttap
- unormale resultater av leverfunksjonstester.

Svært sjeldne bivirkninger: påvirker inntil 1 av 10 000 personer

- hjertemuskelsykdom
- følelse av indre uro og et overbehov for å være i konstant bevegelse
- forstyrrelse av perifere nerver
- akutt økning av trykket i øyet
- bestemte former for unormal hjerterytme (såkalt toades de pointes)

Ikke kjente bivirkninger: frekvens kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data

- fravær avapetitt

- Heving eller senking av blodsukker
- paranoia
- bevegesforstyrrelser (utfrivillige bevegelser eller reduserte bevegelser)
- overfølsom betenne i hjertemuskelen
- hepatitt
- hetetokter

Økt risiko for beinfrakturer har blitt observert hos pasienter som tar denne typen legemidler.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også rapportere bivirkninger direkte via [det nasjonale rapporteringssystemet](#) som beskrevet i [vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer X**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

[Fylles ut nasjonalt]

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av X**

- Virkestoff er amitriptylin.

[Fylles ut nasjonalt]

### **Hvordan X ser ut og innholdet i pakningen**

[Fylles ut nasjonalt].

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert i <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månedÅÅÅÅ}>.**

[Fylles ut nasjonalt]

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Saroten og andre berørte navn 2 ml, 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning**

amitriptylinhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva X er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Saroten injeksjonsvæske, oppløsning
3. Hvordan du bruker X
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer X
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva X er og hva det brukes mot**

X tilhører en legemiddelgruppe som kalles trisykliske antidepressiva.

X brukes til sykehusbehandling av depresjoner hos voksne (alvorlige depressive episoder).

#### **2. Hva du må vite før du bruker X**

##### **Bruk ikke X:**

- dersom du er allergisk overfor amitriptylin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du nylig har hatt hjerteinfarkt (myokardinfarkt)
- hvis du har hjerteproblemer som forstyrrelser i hjerterytmen, som ses på et elektrokardiogram (EKG), hjertebløkk eller koronar arteriesykdom
- hvis du tar legemidler som kalles monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere)
- hvis du har tatt MAO-hemmere i løpet av de siste 14 dagene
- hvis du har tatt moklobemid (legemiddel mot depresjon) dagen før
- hvis du har en alvorlig leversykdom

Hvis du behandles med X, må du slutte å ta dette legemidlet og vente i 14 dager før du starter behandling med en MAO-hemmer.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege før du bruker X.

Hjerterytmeforstyrrelser og lavt blodtrykk (hypotensjon) kan forekomme hvis du får en høy dose med amitriptylin. Dette kan også forekomme i vanlige doser hvis du har en allerede eksisterende hjertesykdom.

##### Forlenget QT-intervall

En forstyrrelse i hjertets elektriske system som kalles “lang QT-tid-syndrom ” (som vises på elektrokardiogrammet, EKG) og hjerterytmeforstyrrelser (rask eller uregelmessig hjerterytme) har blitt rapportert med X. Si fra til legen hvis du:

- har langsom hjerterytme,
- har eller har hatt et problem der hjertet ditt ikke kan pumpe blodet rundt i kroppen så godt som det burde (en tilstand kalt hjertesvikt),
- tar noen annen medisin som kan medføre hjerteproblemer, eller
- har et problem som gir deg lavt kalium- eller magnesiumnivå, eller høyt kaliumnivå i blodet
- har en planlagt operasjon, fordi det kan være nødvendig å stoppe behandlingen med amitriptylin før du får bedøvelse (anestesi). Ved eventuell akutt operasjon, skal anestesilegen bli informert om at du behandles med amitriptylin.
- har en overaktiv skjoldbruskkjertel eller får skjoldbruskkjertelmedisin.

### Selv mordstanker og forverring av depresjon

Hvis du er deprimert og/eller har angstlidelser kan du i blant ha tanker om å ville skade deg selv eller begå selvmord. Disse tankene kan øke når du starter med antidepressiva, fordi det tar tid for disse legemidlene å virke. Vanligvis tar det omtrent to uker, men iblant kan det også ta lengre tid.

Det er sannsynlig at du vil ha slike tanker:

- Hvis du tidligere har hatt tanker om å begå selvmord eller skade deg selv.
- Hvis du er en ung voksen. Informasjon fra kliniske studier har vist en økt risiko for selvmordsatferd hos unge voksne (under 25 år) med psykiske sykdommer og som ble behandlet med antidepressiva.

Hvis du har tanker om å ville skade deg selv eller begå selvmord, må du kontakte legen din eller dra til et sykehus umiddelbart.

Det kan være nyttig for deg å fortelle en slektning eller en nær venn at du er deprimert, og be dem lese gjennom dette pakningsvedlegget. Du kan be de fortelle deg det dersom de tror at depresjonen eller angsten din har blitt verre, eller om de er bekymret for endringer i oppførselen din.

### Maniske episoder

Noen pasienter med manisk-depressiv lidelse kan gå inn i en manisk fase. Dette er preget av voldsomme og raskt skiftende ideer, overdreven munterhet og overdreven fysisk aktivitet. I slike tilfeller er det viktig å kontakte legen din, som sannsynligvis vil endre medisineren.

Fortell legen din hvis du har, eller tidligere har hatt, noen medisinske problemer, spesielt hvis du har

- trangvinkelglaukom (synstap på grunn av unormalt høyt trykk i øyet)
- epilepsi, en historie med kramper eller anfall
- vanskeligheter med vannlating
- forstørret prostata
- skjoldbrusksykdom
- bipolar sykdom (manisk-depressiv)
- schizofreni
- alvorlig leversykdom
- alvorlig hjertesykdom
- pylorusstenose (innsnevring av mageutløpet) og paralytisk ileus (blokkert tarm/en form for tarmslyng)
- diabetes (sukkersyke), da du muligens trenger en justering av legemidlet du tar mot diabetesen.

Hvis du bruker en gruppe legemidler mot depresjon som kalles SSRI (selektive serotoninreopptakshemmere), kan legen din vurdere å endre dosen av legemidlet (se også avsnitt 2 «Andre legemidler og X» og avsnitt 3)

Det er mer sannsynlig at eldre pasienter vil få visse bivirkninger, som svimmelhet når de reiser seg grunnet lavt blodtrykk (se også avsnitt 4 «Mulige bivirkninger»).

## Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år mot disse sykdommene, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne aldersgruppen.

## Andre legemidler og Saroten injeksjonsvæske, oppløsning

Noen legemidler kan endre effekten til andre legemidler somiblant kan føre til alvorlige bivirkninger.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker eller nylig har brukt andre legemidler, som:

- monoaminoksidase-hemmere (MAO-hemmere), for eksempel fenelzin, iproniazid, isokarboksazid, nialamid eller tranylcypromin (brukes til behandling av depresjon) eller selegilin (brukes til behandling av Parkinsons sykdom). Disse skal ikke tas samtidig med Saroten Retard (se avsnitt 2 «Ikke ta X»)
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin and fenylpropanolamin (disse kan finnes i hoste- eller forkjølelsesmedisin og i noen anestesimidler)
- legemidler til behandling av høyt blodtrykk, for eksempel kalsium-kanalblokkere (for eksempel diltiazem og verapamil), guanetidin, betanidin, klonidin, reserpin og metyldopa
- antikolinerge legemidler slik som visse legemidler for behandling av Parkinsons sykdom og gastrointestinale lidelser (f.eks atropin, hyoscyamin)
- tioridazin (brukes til å behandle schizofreni)
- tramadol (smertestillende)
- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (som flukonazol, terbinafin, ketokonazol og itrakonazol)
- sedativa (beroligende, som barbiturater)
- antidepressiva (for eksempel SSRI (fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin) og bupropion)
- legemidler mot visse hjertelidelser (for eksempel betablokkere og antiarytmika)
- cimetidin (brukes til behandling av magesår)
- metylfenidat (brukes til å behandle ADHD)
- ritonavir (brukes til å behandle HIV)
- prevensjonsmidler som tas via munnen
- rifampicin (til å behandle infeksjoner)
- fenytoin og karbamazepin (brukes til å behandle epilepsi)
- Johannesurt (*hypericum perforatum*), et plantebasert legemiddel som brukes mot depresjon
- tyroidlegemidler

Du bør også si fra til legen din hvis du tar eller nylig har tatt legemidler som kan påvirke hjerterytmen, for eksempel:

- legemidler som behandler uregelmessige hjerteslag (for eksempel kinidin og sotalol)
- astemizol og terfenadin (brukes til å behandle allergier og høysnue)
- legemidler som brukes til å behandle visse psykiske sykdommer (for eksempel pimozid og sertindol)
- cisaprid (brukes til å behandle visse typer fordøyelsesproblemer)
- halofantrin (brukes til å behandle malaria)
- metadon (brukes til å behandle smerter og til avrusning)
- diuretika ("vanndrivende tabletter", for eksempel furosemid)

Hvis du skal gjennom en operasjon og får generell eller lokal anestesi, må du fortelle legen at du tar dette legemidlet.

Du må også si fra til tannlegen din at du tar dette legemidlet hvis du skal ha lokalbedøvelse.

## Inntak av X sammen med alkohol

Det anbefales ikke å drikke alkohol under behandlingen med dette legemidlet, fordi dette kan øke den beroligende effekten.

## Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Amitriptylin er ikke anbefalt under graviditet hvis legen din ikke anser bruken som strengt nødvendig og bare etter nøye vurdering av nytte og risiko. Hvis du har tatt dette legemidlet i den siste delen av graviditeten, kan den nyfødte ha abstinenssymptomer slik som irritabilitet, økt muskelspenning, tremor, uregelmessig pust, utilstrekkelig væskeinntak, kraftig gråting, urinretensjon (mangelfull tømning av blæren) og forstoppelse.

Legen din vil avgjøre om du bør begynne/fortsette/slutte å amme eller om du skal slutte å bruke dette legemidlet, tatt i betraktning fordelene med amming for barnet og fordelene med behandling for deg.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dette legemidlet kan forårsake døsighet og svimmelhet, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Du må ikke kjøre eller arbeide med verktøyer eller maskiner hvis du merker slike symptomer

### **X inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. praktisk talt "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Saroten injeksjonsvæske, oppløsning**

Legen din vil gi deg Saroten injeksjonsvæske, oppløsning.

X kan tilsettes en infusjon eller injiseres i en stor muskel. Injeksjonsvæsken som er klartgjort med natriumkloridløsning 0,9 %, må brukes umiddelbart.

Feil administrerte injeksjoner (subkutan, paravenøs eller intra-arteriell injeksjon) må unngås på grunn av faren for betydelig vevskade.

Dosering og varighet på behandlingen skal bestemmes av legen basert på alvorlighetsgraden på din sykdom og kliniske respons. Injeksjonsvæsken skal hovedsakelig brukes til akutt behandling. Etter 1–2 uker skal de orale formene brukes til ytterligere behandling. Den generelle varigheten på behandlingen vil bestemmes av den behandlende legen på individuell basis. Etter reduksjon av de depressive symptomene skal behandlingen med amitriptylin fortsettes i opptil 6 måneder.

Snakk med legen i tilfelle du har inntrykk av at virkningen av X er for sterk eller svak.

I tilfelle tilstrekkelig virkning skal dosen være så lav som mulig. Ved behov kan det tilgjengelige doseområdet utforskes.

Etter start av behandlingen skal dosen gradvis økes når behandlingen, og når behandlingen avsluttes, må den reduseres gradvis.

Den anbefalte dosen er:

Saroten injiserbar løsning brukes hos sykehusinnlagte pasienter spesielt for innledende behandling av depressive lidelser. Vanligvis tilsettes X til en injeksjonsvæske, oppløsning. Den daglige dosen er generelt sett mellom 1 og 3 ampuller på 2 ml (tilsvarende 50–150 mg amitriptylinhydroklorid/dag). Hvis en doseøkning er nødvendig, skal dette gjøres trinnvis innenfor 3 til 7 dager. Etter omtrent 1 til 2 uker kan en trinnvis reduksjon sammen med en overgang til orale former for ytterligere behandling innledes.

Med mindre annet er foreskrevet, mottar voksne pasienter 1 ampulle Saroten 2 ml (50 mg amitriptylinhydroklorid) i 250 til 500 ml natriumkloridløsning 0,9 % i 2–3 timer som dryppinfusjon under kontroll av blodtrykk og EKG.

X kan også injiseres i en stor muskel (i.m.-injeksjon). Med mindre annet foreskrives vil voksne motta en halv ampulle opptil 2 ampuller (1 til 4 ml injeksjonsvæske, oppløsning, som tilsvarer 25 til 100 mg amitriptylinhydroklorid per dag) i flere enkle injeksjoner på maksimalt 25 mg amitriptylinhydroklorid.

### *Eldre pasienter (over 65 år) og pasienter med hjerte-karsykdom*

Eldre krever ofte en betydelig lavere dose og viser ofte tilfredsstillende vellykket behandling ved halv daglig dose. Doser over 100 mg skal brukes med forsiktighet og legen kan velge å følge deg mer nøye.

### **Pasienter med spesiell risiko**

Hos svekkede pasienter med celebraal eller kardial forringelse, samt pasienter med dårlig sirkulasjon, pustevansker, nedsatt leverfunksjon eller fremskreden redusert nyrefunksjon, anbefales en dosereduksjon.

Pasienter kjent som "dårlige metaboliserere" får vanligvis lavere doser.

Legen din kan ta blodprøver for å bestemme legemiddeknivået i blodet (se også avsnitt 2).

### **Bruk hos barn og ungdommer**

X skal ikke gis til barn eller ungdommer.

### **Dersom du har fått for mye av X**

Kontakt lege umiddelbart. Gjør dette selv om du ikke kjenner tegn til ubehag eller forgiftning.

Symptomer på overdose inkluderer:

- utvidede pupiller
- rask eller uregelmessig hjerterytme
- vanskeligheter med vannlating
- tørr munn og tunge
- tarmblokkering
- anfall
- feber
- agitasjon
- forvirring
- hallusinasjoner
- ukontrollerte bevegelser
- lavt blodtrykk, svak puls, blekhet
- pustevansker
- blå misfarging i huden
- redusert hjerterytme
- døsighet
- tap av bevissthet
- koma
- ulike hjertesymptomer som hjerteblokk, hjertesvikt, hypotensjon, kardiogent sjokk, metabolsk acidose, hypokalemi.

### **Dersom du har glemt å ta X**

Få en ny avtale for en injeksjon hos legen.

### **Dersom du avbryter behandling med Saroten injeksjonsvæske, oppløsning**

Legen din vil bestemme når og hvordan du skal avslutte behandlingen for å unngå ubehagelige symptomer som kan oppstå hvis du stopper brått (for eksempel hodepine, uvelhet, søvnløshet og irritabilitet).

Spør lege, apotek eller en sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Hvis du får noen av følgende symptomer, må du snakke med lege umiddelbart:

- Anfall med periodevis tåkesyn, regnbuesyn og øyesmerte.  
Du bør umiddelbart få en øyeundersøkelse før behandlingen med dette legemidlet kan fortsette. Denne tilstanden kan være et tegn på akutt glaukom. Svært sjeldne bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 10.000 mennesker.
  - Et hjerteproblem som kalles "forlenget QT-tid -intervall" (vist på elektrokardiogrammet, EKG). Vanlige bivirkninger kan påvirke opp til 1 av 10 mennesker.
  - Alvorlig forstoppelse, oppsvulmet mage, feber og oppkast.  
Disse symptomene kan skyldes at deler av tarmen blir lammet. Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1.000 mennesker.
  - Eventuell gulfarge i huden og i det hvite i øyet (gulsott).  
Leveren din kan være påvirket. Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1.000 mennesker.
  - Blåmerker, blødning, blekhet eller vedvarende sår hals og feber.  
Disse symptomene kan være de første tegnene på at blodet eller beinmargen din kan være rammet.  
Effekt på blodet kan være en reduksjon i antall røde blodceller (som frakter oksygen rundt i kroppen), hvite blodceller (som bidrar til å bekjempe infeksjoner) og blodplater (som bidrar til koagulering). Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1000 mennesker.
- Tanker om selvmord eller atferd . Sjeldne bivirkninger kan påvirke mer enn 1 av 1000 mennesker.

Bivirkningene oppført nedenfor har blitt rapportert med følgende frekvenser:

Svært vanlige bivirkninger: påvirker flere enn 1 av 10 personer

- søvnighet/døsighet
- skjelving i hender eller andre kroppsdelar
- svimmelhet
- hodepine
- unormal, kraftig eller rask hjerterytme
- svimmelhet når du reiser deg på grunn av lavt blodtrykk (ortostatisk hypotensjon)
- tørr munn
- forstoppelse
- kvalme
- sterk svetting
- vektøkning
- utydelig eller treg tale
- aggresjon
- tett nese

Vanlige bivirkninger: påvirker inntil 1 av 10 personer

- forvirring
- seksuell forstyrrelse (reduert sexlyst, problemer med ereksjon)
- oppmerksomhetsforstyrrelse
- smaksforandringer
- nummenhet eller prikking i armer eller ben
- forstyrret koordinasjon
- utvidede pupiller
- hjerteblokk
- tretthet
- lav natriumkonsentrasjon i blodet
- agitasjon
- vannlatingsproblemer

- tørste

Mindre vanlige bivirkninger: påvirker inntil 1 av 100 personer

- spenning, angst, søvnproblemer, mareritt
- kramper
- tinnitus
- økt blodtrykk
- diaré, oppkast
- hudutslett, elveblest (urtikaria), hevelse i ansikt og tunge
- vannlatingsproblemer
- økt produksjon av brystmelk eller melk strømming uten amming
- økt trykk i øyeeplet
- kollapstilstander
- forverring av hjertefeil
- nedsatt leverfunksjon (f.eks. kolestatisk leversykdom)

Sjeldne bivirkninger: påvirker inntil 1 av 1000 personer

- redusert matlyst
- delirium (forvirringstilstand hos eldre pasienter), hallusinasjoner (spesielt hos schizofrenipasienter)
- uregelmessighet i hjerterytme eller hjerteslagmønster
- hevelse i spyttkjertlene
- hårtap
- økt følsomhet overfor sollys
- brystforstørrelse hos menn
- feber
- vekttap
- unormale resultater av leverfunksjonstester

Svært sjeldne bivirkninger: påvirker inntil 1 av 10 000 personer

- hjertemuskelsykdom
- følelse av indre uro og et overbevisende behov for å være i konstant bevegelse
- forstyrrelse av perifere nerver
- akutt økning av trykket i øyet
- bestemte former for unormal hjerterytme (såkalt torsades de pointes)
- allergisk betennelse i lungealveolene og lungevevet

Ikke kjente bivirkninger (frekvens kan ikke fastslås ut ifra tilgjengelige data):

- fravær avapetitt
- heving eller senking av blodsukker
- paranoia
- bevegelsesforstyrrelser (ufrivillige bevegelser eller reduserte bevegelser)
- overfølsom betennelse i hjertemuskelen
- hepatitt
- hetetokter
- reaksjoner på injeksjonsstedet.

-

Økt risiko for benfrakturer har blitt observert hos pasienter som tar denne typen legemidler.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale rapporteringssystemet som beskrevet i [vedlegg V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Saroten injeksjonsvæske, oppløsning**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og ampullen.

Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

[Fylles ut nasjonalt]

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av X**

Virkestoff er amitriptylinhydroklorid.

[Fylles ut nasjonalt]

### **Hvordan X ser ut og innholdet i pakningen**

[Fylles ut nasjonalt].

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

[Se Vedlegg I – Fylles ut nasjonalt]

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert** <{MM/ÅÅÅÅ}><{månedÅÅÅÅ}>

[Fylles ut nasjonalt]