

Bilaga III

**PRODUKTRESUMÉ,
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Observera:

Denna produktinformation är resultatet av den referral- procedur som detta kommissionsbeslut gäller.

Produktinformationen kan senare uppdateras av medlemsländernas myndigheter, i samarbete med referenslandets myndighet, såsom varande lämpligt, i överensstämmelse med de procedurer som fastställts i direktiv 2001/83/EG, avdelning III, kapitel 4.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Saroten och associerade namn 25 mg depotkapslar, hårda
Saroten och associerade namn 50 mg depotkapslar, hårda
Saroten och associerade namn 75 mg tabletter med modifierad frisättning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELFORM

[Kompletteras nationellt]

<[Saroten och associerade namn 75 mg, tabletter med modifierad frisättning]
Tabletten kan delas i tre lika stora doser .>

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Saroten och associerade namn är avsett för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Inte alla läkemedelsformer/-styrkor kan användas för att uppnå alla doseringsscheman. Lämplig formulering/styrka ska väljas för startdoserna och alla efterföljande dosökningar.

Egentlig depression

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

Vuxna

Initialt 50 mg dagligen med intag på kvällen. Efter 1 vecka kan dosen vid behov höjas med 25 mg eller 50 mg upp till 150 mg dagligen.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

<[Saroten och associerade namn 75 mg tabletter med modifierad frisättning]
De två brytskårorna gör att Saroten och associerade namn 75 mg tabletter med modifierad frisättning kan delas i tre lika stora delar. Dosen kan därmed höjas i steg om 25 mg amitriptylinhydroklorid>.

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

Initialt 25 mg på kvällen.

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

Dygnsdoser över 100 mg per dag ska användas med försiktighet.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

Pediatrisk population

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

Behandlingstid

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

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

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

Vuxna

Initial dos bör vara 10–25 mg på kvällen.

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

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

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

En startdos på 10–25 mg på kvällen rekommenderas.

Doser över 75 mg ska användas med försiktighet.

I allmänhet bör behandling inledas med det lägre dosintervallet, så som rekommenderas för vuxna.

Dosen kan höjas, beroende på den enskilde patientens svar och tolerabilitet.

Pediatrisk population

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

Behandlingstid

Neuropatisk smärta

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

Profylaktisk behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax hos vuxna

Behandling måste pågå under en lämplig tid. Regelbunden omprövning rekommenderas för att bekräfta att fortsatt behandling fortfarande är lämpligt för patienten.

Nocturn enures

Pediatrisk population

Rekommenderade doser för:

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

Dosen ska höjas successivt.

Dosen ska administreras 1-1½ timmar före sänggående.

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

Behandlingstid

En behandlingskur ska inte överstiga 3 månader.

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

När behandlingen sätts ut ska amitriptylin trappas ner gradvis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedel kan ges i vanlig dos till patienter med njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann dosering och, om möjligt, bestämning av koncentrationen i serum rekommenderas.

Cytokrom P450-hämmare av CYP2D6

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

Kända långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller CYP2C19

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

Administreringssätt

Saroten och associerade namn är avsedd för oral användning.

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]

Kapslarna sväljs tillsammans med vatten.

Kapslarna kan dock öppnas och pelletsen sväljas med en kall dryck eller t.ex. yoghurt. Pelletsen får inte tuggas.

<[Saroten och associerade namn 75 mg tabletter med modifierad frisättning]

Saroten 75 mg retard Tabs är delbara depottabletter med två brytskåror. Brytskåran gör att tabletten kan delas i tre delar. De delar som för närvarande inte behövs kan sparas i tablettförpackningens behållare (under glidförslutningen), tills nästa doseringstillfälle. Tabletterna ska sväljas med vatten oberoende av måltid.>

Utsättande av behandling

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Alla grader av AV-block eller andra arytmier och koronarinsufficiens.

Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av amitriptylin och MAO-hämmare kan orsaka serotonergt syndrom (en kombination av symtom, möjligen omfattande agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan sättas in 14 dagar efter utsättning av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare och efter minst ett dygn efter utsättning av reversibelt moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dagar efter utsättning av amitriptylin.

Allvarlig leversjukdom.

Hos barn yngre än 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Förlängning av QT-intervall

Fall av QT-förlängning och arytmier har rapporterats under perioden efter marknadsföringen.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med signifikant bradykardi eller hos patienter med icke kompenserad hjärtsvikt, eller hos patienter som samtidigt tar QT-förlängande läkemedel.

Elektrolytrubbningar (hypokalemi, hyperkalemi, hypomagnesemi) är kända för att vara tillstånd som ökar risken för proarytmier.

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

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

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotension.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med epileptisk sjukdom, urinretention, prostatahypertrofi, hypertyreos, paranoid symtomatologi och avancerad lever- eller kardiovaskulär sjukdom, pylorusstenos och paralytisk ileus.

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

Suicid/själv mordstankar

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

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

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och särskilt de med hög risk för suicidalt beteende ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/självmordstankar eller andra beteendeförändringar, och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppträder.

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

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

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

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

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

Nocturn enures

Ett EKG bör göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom.

Amitriptylin mot enures ska inte ges i kombination med antikolinergika.

Självmordstankar och suicidalt beteende kan också uppträda i den tidiga fasen av behandling med antidepressiva läkemedel mot andra sjukdomar än depression. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med enures.

Pediatrik population

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

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]

Hjälpämnen

Pelletsen i kapseln innehåller sackaros.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galakosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.>

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential för amitriptylin att påverka andra läkemedel

Kontraindicerade kombinationer

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

Kombinationer som inte rekommenderas

Sympatomimetika: Amitriptylin kan förstärka de kardiovaskulära effekterna av adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylopropanolamin (t.ex. som beståndsdel i lokal och generell anestesi och näsdroppar).

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

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

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

Försiktighet ska iakttagas vid samtidig användning av amitriptylin och metadon på grund av en möjlig additiv effekt på QT-intervallet och ökad risk för allvarliga kardiovaskulära effekter.

Försiktighet rekommenderas även vid samtidig administrering av amitriptylin och diuretika som framkallar hypokalemi (t.ex. furosemid)

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

Tramadol: Samtidig användning av tramadol (ett CYP2D6-substrat) och tricykliska antidepressiva medel (TCA) såsom amitriptylin ökar risken för kramper och serotonergt syndrom. Denna kombination kan dessutom hämma metabolismen av tramadol till den aktiva metaboliten, och därmed öka tramadolkoncentrationer, vilket i sin tur kan orsaka opioidtoxicitet.

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

Kombinationer som kräver försiktighet

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

Potential för andra läkemedel att påverka amitriptylin

Tricykliska antidepressiva medel, däribland amitriptylin, metaboliseras främst av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP2C19 i levern, vilka är polymorfa hos populationen. Andra isoenzymer involverade i metabolismen av amitriptylin är CYP3A4, CYP1A2 och CYP2C9.

CYP2D6-hämmare: Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en påtaglig ökning av plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva medel vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är CYP2D6-hämmande. Dosjustering av amitriptylin kan vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Andra cytokrom P450-hämmare: Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil) kan öka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och åtföljande toxicitet. Antimykotika såsom flukonazol (CYP2C9-hämmare) och terbinafin (CYP2D6-hämmare) har konstaterats öka serumkoncentrationer av amitriptylin och nortriptylin.

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

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

Cytokrom P450-inducerare: Orala preventivmedel, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan orsaka ökad metabolism av tricykliska antidepressiva medel, vilket kan resultera i sänkta plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och minskat antidepressivt svar.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering för amitriptylin under graviditet.

Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

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

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

Amning

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

Fertilitet

Amitriptylin minskade dräktighetsfrekvensen hos råttor (se avsnitt 5.3).

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amitriptylin är ett lugnande läkemedel.

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

4.8 Biverkningar

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

I nedanstående lista används följande konvention:

MedDRA organklass/föredragen term

Mycket vanliga (> 1/10)

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

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

Sällsynta (> 1/10 000, < 1/1000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

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

MedDRA organklass	Frekvens	Föredragen term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmärgssuppression, agranulocytos, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Minskad aptit
	Ingen känd frekvens	Anorexi, förhöjd eller för låg blodsockerhalt
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Aggression
	Vanliga	Förvirringstillstånd, nedsatt libido, agitation
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, sömnlöshet, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucination (hos schizofrena patienter), självmordstankar eller -beteende*
	Ingen känd frekvens	Paranoia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, tremor, yrsel, huvudvärk, sömnhet, talstörning (dysartri)
	Vanliga	Uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, parestesi, ataxi
	Mindre vanliga	Krampanfall
	Mycket sällsynta	Akatisi, polyneuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidala sjukdomar
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsrubbingar
	Vanliga	Mydriasis
	Mycket sällsynta	Akut glaukom
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer, takykardi
	Vanliga	Atrioventrikulärt block, grenblock
	Mindre vanliga	Kollapstillstånd, förvärrad hjärtsvikt
	Sällsynta	Arytmier
	Mycket sällsynta	Kardiomyopati, torsades de pointes
	Ingen känd frekvens	Myokardit
Blodkär	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypotermi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Nästäppa
	Mycket sällsynta	Allergisk inflammation i lungblåsor och lungvävnad (alveolit respektive Löfflers syndrom)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, förstoppning, illamående

Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Förstorad salivkörtel, paralytisk ileus
	Sällsynta	Ikterus
	Mindre vanliga	Nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom)
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda, ansiktsödem
	Sällsynta	Hårfall, ljusöverkänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urineringsjukdomar
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning, törst
	Sällsynta	Pyrexia
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktökning.
	Vanliga	EKG-förändringar, QT-förlängning på EKG, förlängt QRS-komplex på EKG, hyponatremi
	Mindre vanliga	Förhöjt intraokulärt tryck
	Sällsynta	Viktminskning Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda transaminaser

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hjärtsymtom: Arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotoni, kardiogen chock. Metabol acidos, hypokalemi.

Intag av 750 mg eller mer av en vuxen kan resultera i allvarlig toxicitet. Effekterna vid överdosering kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och annan psykofarmaka. De individuella variationerna vid överdosering är stora. Barn är särskilt känsliga för hjärttoxicitet och krampanfall.

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

Behandling

1. Intagning på sjukhus (intensivvårdsavdelning) vid behov. Behandling är symtomatisk och understödjande.
2. Bedöm och behandla luftvägar, andning och cirkulation enligt indikation. Säkerställ en intravenös infart. Noggrann övervakning även i till synes okomplicerade fall.
3. Undersök kliniska tecken. Kontrollera urea och elektrolyter – var uppmärksam på lågt kalium och övervaka urinproduktion. Kontrollera arteriella blodgaser – var uppmärksam på acidosis. Gör en EKG-undersökning – var uppmärksam på QRS > 0,16 sekunder
4. Ge inte flumazenil för att upphäva bensodiazepintoxicitet vid överdosering av flera läkemedel.
5. Överväg ventrikeltömning endast om inom timme efter en potentiellt dödlig överdos.
6. Ge 50 mg kol om inom en timme efter intag.
7. Öppna luftvägar upprätthålls med intubation vid indikation. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis:
 - Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier .
 - Cirkulationssvikt
 - Hypotoni
 - Hypertermi
 - Konvulsioner
 - Metabol acidosis
8. Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.
9. Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
10. Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en längre tid.
11. Eftersom överdosering ofta är avsiktlig kan andra typer självmordsförsök på andra sätt förekomma under återhämtningsfasen. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med denna läkemedelsgrupp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]

Filmdragerade tabletter

Oral administrering av tabletter resulterade i maximala serumkoncentrationer efter cirka 4 timmar. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ timmar, intervall 1,93–7,98 timmar). Efter peroral administrering av 50 mg är genomsnittligt $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; intervall 10,85–45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; intervall 39,06–164,52 nmol/l). Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet är 53 % ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; intervall 0,219–0,756).

Depotkapslar, hårda

I motsats till serumkurvorna för tabletten, i vilka ett tydligt initialt högsta värde ses, stiger kurvorna för kapseln långsamt till en plåtå med lägre koncentrationer än det högsta värdet för tablettkurvorna. $t_{\max} = 7,1 \pm 1,9$ timmar; intervall 2,0–10,0 timmar. Efter oral administrering av 50 mg är genomsnittligt $C_{\max} = 21,5 \pm 9,0$ ng/ml; intervall 13,2–35,8 ng/ml ($77,5 \pm 32,4$ nmol/l).>

<[Saroten och associerade namn 75 mg tabletter med modifierad frisättning]

I motsats till serumkurvorna för tabletten, i vilka ett tydligt initialt högsta värde ses, stiger kurvorna för tabletter med modifierad frisättning långsamt till en plåtå med lägre koncentrationer än det högsta värdet för tablettkurvorna. Maximala plasmakoncentrationer uppnås endast efter 1 till 5 (-8) timmar. Den systemiska biotillgängligheten är cirka 50 % av den intravenösa injektionen.>

Distribution

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

Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 95 %.

Amitriptylin och den huvudsakliga metaboliten nortriptylin passerar placentabarriären.

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]

När depotkapslarna ges på kvällen är amitriptylinkoncentrationen högst sent på kvällen och minskar under dagen medan koncentrationen av nortriptylin är konstant dygnet runt och därmed är dominerade dagtid.

<[Saroten och associerade namn tabletter 75 mg med modifierad frisättning]

När tabletterna med modifierad frisättning ges på kvällen är amitriptylinkoncentrationen högst sent på kvällen och minskar under dagen, medan koncentrationen av nortriptylin är konstant dygnet runt och därmed är dominerade dagtid.>

Äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har ingen inverkan på kinetiken.

Polymorfism

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

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5. Förpackningstyp och innehåll <och utrustning för användning, administrering eller implantation>

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Saroten och associerade namn 10 mg filmdragerade tabletter

Saroten och associerade namn 25 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

<[Saroten och associerade namn 50 mg filmdragerade tabletter]

Tabletten kan delas i fyra lika stora doser.>

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Saroten och associerade namn är avsett för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Egentlig depression

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

Vuxna

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

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

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

Initialt 10-25 mg dagligen.

Dygnsdosen kan höjas till upp till 100-150 mg uppdelat på två doser beroende på den enskilda patientens behandlingssvar och tolerabilitet.

Doser över 100 mg ska användas med försiktighet.

Underhållsdosen är den lägsta effektiva dosen.

Pediatrisk population

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

Behandlingstid

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

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

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

Vuxna

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

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

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

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

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

En startdos på 10-25 mg på kvällen rekommenderas.
Doser över 75 mg ska användas med försiktighet.

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

Pediatrisk population

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

Behandlingstid

Neuropatisk smärta

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

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

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

Nocturn enures

Pediatrisk population

Rekommenderade doser för:

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

Dosen ska höjas successivt.

Dosen ska administreras 1-1½ timme före sänggående.

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

Behandlingstid

En behandlingskur ska inte överstiga 3 månader.

Om upprepade behandlingskuror med amitriptylin behövs ska medicineringsen ses över var 3:e månad.

När behandlingen sätts ut ska amitriptylin trappas ner gradvis.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Detta läkemedel kan ges i vanlig dos till patienter med njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

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

Cytokrom P450-hämmare av CYP2D6

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

Kända långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller CYP2C19

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

Administreringssätt

Saroten och associerade namn är avsett för oral användning.

Tabletterna ska sväljas med vatten.

Utsättande av behandling

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Alla grader av AV-block eller andra arytmier och koronarinsufficiens.

Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av amitriptylin och MAO-hämmare kan orsaka serotonergt syndrom (en kombination av symptom, möjligen omfattande agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi).

Behandling med amitriptylin kan sättas in 14 dygn efter utsättning av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare och efter minst ett dygn efter utsättning av reversibelt moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dygn efter utsättning av amitriptylin.

Allvarlig leversjukdom.

Hos barn yngre än 6 år.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Förlängning av QT-intervall

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

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

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

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotension.

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

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

Suicid/själv mordstankar

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

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

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

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

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

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

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

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

Nocturn enures

Ett EKG bör göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom.

Amitriptylin mot enures ska inte ges i kombination med antikolinergika.

Själv mordstankar och suicidalt beteende kan också uppträda i den tidiga fasen av behandling med antidepressiva läkemedel mot andra sjukdomar än depression. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med enures.

Pediatrik population

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

Hjälpämnen

Tabletterna innehåller laktos.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential för amitriptylin att påverka andra läkemedel

Kontraindicerade kombinationer

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

Kombinationer som inte rekommenderas

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

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

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

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

Försiktighet ska iakttas vid samtidig användning av amitriptylin och metadon på grund av en möjlig additiv effekt på QT-intervallet och ökad risk för allvarliga kardiovaskulära effekter.

Försiktighet rekommenderas även vid samtidig administrering av amitriptylin och diuretika som framkallar hypokalemi (t.ex. furosemid).

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

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

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

Kombinationer som kräver försiktighet

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

Potential för andra läkemedel att påverka amitriptylin

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

CYP2D6-hämmare: Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en uttalad ökning i plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva medel vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är CYP2D6-hämmande. Dosjustering av amitriptylin kan vara nödvändigt (se avsnitt 4.2).

Andra cytokrom P450-hämmare: Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil) kan öka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och åtföljande toxicitet. Antimykotika såsom flukonazol (CYP2C9-hämmare) och terbinafin (CYP2D6-hämmare) har observerats öka serumkoncentrationer av amitriptylin och nortriptylin.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering för amitriptylin under graviditet.

Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

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

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

Amning

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

Fertilitet

Amitriptylin minskade dräktighetsfrekvensen hos råttor (se avsnitt 5.3).

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amitriptylin är ett lugnande läkemedel.

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

4.8 Biverkningar

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

I nedanstående lista används följande konvention:

MedDRA organklass / föredragen term

Mycket vanliga (> 1/10)

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

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

Sällsynta (> 1/10 000, < 1/1000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

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

MedDRA organklass	Frekvens	Föredragen term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmargssuppression, agranulocytos, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Minskad aptit

	Ingen känd frekvens	Anorexi, hypoglykemi, hyperglykemi
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Aggression
	Vanliga	Förvirringstillstånd, nedsatt libido, agitation
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, sömnlöshet, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucination (hos patienter med psykos), självmordstankar eller -beteende*
	Ingen känd frekvens	Paranoia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, tremor, yrsel, huvudvärk, sömnighet, talstörning (dysartri)
	Vanliga	Uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, parestesi, ataxi
	Mindre vanliga	Krampanfall
	Mycket sällsynta	Akatisi, polyneuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapyramidala symtom
Ögon	Mycket vanliga	Akommodationsrubbningar
	Vanliga	Mydriasis
	Mycket sällsynta	Akut glaukom
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer, takykardi
	Vanliga	AV-block, grenblock
	Mindre vanliga	Syncopé, förvärrad hjärtsvikt
	Sällsynta	Arytmier
	Mycket sällsynta	Kardiomyopati, torsades de pointes
	Ingen känd frekvens	Myokardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypertermi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Nästäppa
	Mycket sällsynta	Allergisk inflammation i lungblåsor och lungvävnad (alveolit respektive Löfflers syndrom)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, förstoppning, illamående
	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Förstorad salivkörtel, paralytisk ileus
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus
	Mindre vanliga	Nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom)
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda, ansiktsödem
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Miktionstörningar
	Mindre vanliga	Urinretention

Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektildysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktoré
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet, törst
	Sällsynta	Pyrex
	Ingen känd frekvens	Reaktioner vid injektionsstället
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktökning.
	Vanliga	EKG-förändringar, QT-förlängning, förlängt QRS-komplex, hyponatremi
	Mindre vanliga	Förhöjt intraokulärt tryck
	Sällsynta	Viktminskning Avvikande leverfunktionsprover, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda transaminaser

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hjärtsymtom: Arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotension, kardiogen chock. Metabol acidosis, hypokalemi.

Intag av 750 mg eller mer av en vuxen kan resultera i allvarlig toxicitet. Effekterna vid överdosering kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och annan psykofarmaka. De individuella variationerna vid överdosering är stora. Barn är särskilt känsliga för hjärttoxicitet och krampanfall.

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

Behandling

1. Intagning på sjukhus (intensivvårdsavdelning) vid behov. Behandling är symtomatisk och understödjande.

2. Bedöm och behandla luftvägar, andning och cirkulation vid indikation. Säkerställ en intravenös infart. Noggrann övervakning även i till synes okomplicerade fall.
3. Undersök kliniska tecken. Kontrollera urea och elektrolyter – var uppmärksam på lågt kalium och övervaka urinproduktion. Kontrollera arteriella blodgaser – var uppmärksam på acidosis. Gör en EKG-undersökning – var uppmärksam på QRS > 0,16 sekunder
4. Ge inte flumazenil för att upphäva bensodiazepintoxicitet vid överdosering av flera läkemedel.
5. Överväg ventrikeltömning endast om inom timme efter en potentiellt dödlig överdos.
6. Ge 50 mg kol om inom en timme efter intag.
7. Öppna luftvägar upprätthålls med intubation vid indikation. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis:
 - Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier
 - Cirkulationssvikt
 - Hypotension
 - Hypertermi
 - Konvulsioner
 - Metabol acidosis
8. Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.
9. Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
10. Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en längre tid.
11. Eftersom överdosering ofta är avsiktlig kan andra typer självmordsförsök på andra sätt förekomma under återhämtningsfasen. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med denna läkemedelsgrupp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

- Migränprofylax

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

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

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

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Filmdragerade tabletter

<[Saroten och associerade namn 10 mg filmdragerade tabletter, Saroten och associerade namn 25 mg filmdragerade tabletter]

Oral administrering av tabletter resulterade i maximala serumkoncentrationer efter cirka 4 timmar. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ timmar, intervall 1,93 - 7,98 timmar). Efter peroral administrering av 50 mg är genomsnittligt $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; intervall 10,85 - 45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; intervall 39,06-164,52 nmol/l). Genomsnittlig absolut oral biotillgänglighet är 53 % ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; intervall 0,219-0,756).>

<[Saroten och associerade namn 50 mg filmdragerade tabletter]

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

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_β beräknad efter intravenös administrering är 1221 l $\pm$ 280 l; intervall 769-1702 l (16 ± 3 l/kg).

Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 95 %.

Amitriptylin och den huvudsakliga metaboliten nortriptylin passerar placentabarriären.

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

Metabolism

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

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

Eliminering

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

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

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

Äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har ingen inverkan på kinetiken.

Polymorfism

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5. Förpackningstyp och innehåll <och utrustning för användning, administrering eller implantation>

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Saroten och associerade namn 2 ml, 50 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

3. LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Saroten och associerade namn är avsett för användning på sjukhus för behandling av egentlig depression hos vuxna.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Initial behandling:

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

Saroten injektionsvätska används till patienter inlagda på sjukhus, särskilt för initial behandling av depressiva sjukdomar.

Intravenös infusion

Vanligtvis tillsätts X till en infusionsvätska, lösning. Dygnsdosen är i allmänhet mellan 1 och 3 ampuller à 2 ml (motsvarande 50-150 mg amitriptylinhydroklorid/dag, motsvarande 44,2-132,6 mg amitriptylin/dag).

Såvida inte annat ordinerats får vuxna patienter sin dygnsdos i 250 till 500 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml som en 2–3 timmars intravenös infusion under samtidig övervakning av blodtryck och EKG.

Intramuskulär injektion

X kan även injiceras i en stor muskel (i.m. injektion). Såvida inte annat ordinerats får vuxna patienter en halv ampull upp till 2 ampuller (1 till 4 ml injektionsvätska, lösning, motsvarande 25–100 mg amitriptylinhydroklorid/dag) uppdelat på flera enstaka injektioner på högst 25 mg amitriptylinhydroklorid.

Dosökning

Om en dosökning är nödvändig ska denna ske stegvis inom 3 till 7 dagar.

En maximal dygnsdos på 150 mg amitriptylin givet som en injektion/infusion ska inte överstigas.

Fortsatt behandling med oral formulering:

Efter ungefär 1 till 2 veckor kan en stegvis minskning åtföljt av ett byte till de orala formuleringarna för fortsatt behandling påbörjas. Därefter ska doseringsschema och behandlingstid angivna för den orala formuleringen följas.

Särskilda populationer

En dosminskning rekommenderas till försvagade patienter, patienter med nedsatt hjärn- eller hjärtfunktion samt patienter med dålig cirkulation, andningsproblem, nedsatt leverfunktion eller kronisk njursvikt.

Nedsatt leverfunktion

Noggrann dosering och, om möjligt, bestämning av koncentrationen i serum rekommenderas.

Äldre patienter(över 65 år)

Ofta räcker en avsevärt lägre dos till äldre och ofta uppnås ett tillfredsställande behandlingssvar med halva dygnsdosen. Doser över 100 mg ska användas med försiktighet.

Pediatrisk population

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

Cytokrom P450-hämmare av CYP2D6

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

Kända långsamma metaboliserare av CYP2D6 eller CYP2C19

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

Administreringssätt

X kan ges som en intravenös infusion eller som en intramuskulär injektion. Infusionslösningen beredd med natriumkloridlösning 9 mg/ml måste användas omedelbart.

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

Felaktigt administrerade injektioner (subkutan, paravenöst eller intra-arteriellt) måste undvikas på grund av risk för omfattande vävnadsskada.

Behandlingstid

Injektionsvätskan ska främst användas för akut behandling. Efter 1-2 veckor ska därför de orala formuleringarna användas för fortsatt behandling. Den antidepressiva effekten inträder normalt efter 2-4 veckor. Den lugnande effekten är inte fördröjd.

Behandling med antidepressiva medel är symtomatisk och ska därför fortsätta under en lämplig tidsperiod, vanligtvis upp till 6 månader efter tillfrisknande, för att förebygga återfall.

Utsättande av behandling

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Nyligen genomgången hjärtinfarkt. Alla grader av AV-block eller andra arytmier och koronarinsufficiens.

Samtidig behandling med MAO-hämmare (monoaminoxidashämmare) är kontraindikerad (se avsnitt 4.5). Samtidig administrering av amitriptylin och MAO-hämmare kan orsaka serotonergt syndrom (en kombination av symptom, möjligen omfattande agitation, förvirring, tremor, myoklonus och hypertermi).

Liksom med andra tricykliska antidepressiva medel ska amitriptylin inte ges till patienter som behandlas med MAO-hämmare. Behandling med amitriptylin kan sättas in 14 dagar efter utsättning av irreversibla icke-selektiva MAO-hämmare och efter minst en dag efter utsättning av reversibelt moklobemid. Behandling med MAO-hämmare kan påbörjas 14 dagar efter utsättning av amitriptylin.

Allvarlig leversjukdom.

4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtarytmier och allvarlig hypotoni uppträder sannolikt vid höga doser. De kan även förekomma hos patienter med preexisterande hjärtsjukdom vid normal dosering.

Förlängning av QT-intervall

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

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

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

Äldre patienter är särskilt känsliga för ortostatisk hypotoni.

Detta läkemedel ska användas med försiktighet hos patienter med epileptisk sjukdom, urinretention, prostatahypertrofi, hypertyreos, paranoid symtomatologi och avancerad lever- eller kardiovaskulär sjukdom, pylorusstenos och paralytisk ileus.

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

Suicid/själv mordstankar

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

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

Patienter som behandlas med antidepressiva läkemedel, och särskilt de med hög risk för suicidalt beteende ska följas noga i de tidiga faserna av behandlingen och vid dosändringar. Patienter (och vårdgivare) bör uppmanas att vara observanta på tecken till klinisk försämring, suicidalt beteende/själv mordstankar eller andra beteendeförändringar, och att omgående kontakta läkare om sådana tecken uppträder.

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

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

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

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

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

X innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrik population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Potential för amitriptylin att påverka andra läkemedel

Kontraindicerade kombinationer

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

Kombinationer som inte rekommenderas

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

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

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

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

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

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

Tramadol: Samtidig användning av tramadol (ett CYP2D6-substrat) och tricykliska antidepressiva medel (TCA) såsom amitriptylin ökar risken för kramper och serotonergt syndrom. Denna

kombination kan dessutom hämma metabolismen av tramadol till den aktiva metaboliten, och därmed öka tramadolkoncentrationer, vilket i sin tur kan orsaka opioidtoxicitet.

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

Kombinationer som kräver försiktighet

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

Potential för andra läkemedel att påverka amitriptylin

Tricykliska antidepressiva medel, däribland amitriptylin, metaboliseras främst av cytokrom P450-isoenzymerna CYP2D6 och CYP2C19 i levern, vilka är polymorfa hos populationen. Andra isoenzymer involverade i metabolismen av amitriptylin är CYP3A4, CYP1A2 och CYP2C9.

CYP2D6-hämmare: Isoenzymet CYP2D6 kan hämmas av en rad olika läkemedel, t.ex. neuroleptika, serotoninåterupptagshämmare, betablockerare och antiarytmika. Exempel på starka CYP2D6-hämmare inkluderar bupropion, fluoxetin, paroxetin och kinidin. Dessa läkemedel kan åstadkomma en kraftigt reducerad TCA-metabolism och en påtaglig ökning av plasmakoncentrationer. Överväg att övervaka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva medel vid samtidig administrering med ett annat läkemedel som man vet är CYP2D6-hämmande. Dosjustering av amitriptylin kan vara nödvändig (se avsnitt 4.2).

Andra cytokrom P450-hämmare: Cimetidin, metylfenidat och kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil) kan öka plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och åtföljande toxicitet. Antimykotika såsom flukonazol (CYP2C9-hämmare) och terbinafin (CYP2D6-hämmare) har konstaterats öka serumkoncentrationer av amitriptylin och nortriptylin.

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

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

Cytokrom P450-inducerare: Orala preventivmedel, rifampicin, fenytoin, barbiturater, karbamazepin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan orsaka ökad metabolism av tricykliska antidepressiva medel, vilket kan resultera i sänkta plasmanivåer av tricykliska antidepressiva och minskat antidepressivt svar.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast begränsade kliniska data avseende exponering för amitriptylin under graviditet.

Djurstudier har visat reproduktiv toxicitet (se avsnitt 5.3).

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

Under kronisk användning och efter administrering under de sista graviditetsveckorna kan neonatala utsättningssymtom förekomma. Detta kan omfatta lättretlighet, hypertoni, tremor, oregelbunden

andning, svårt att amma, högljudd gråt och eventuellt antikolinerga symtom (urinretention, förstoppning).

Amning

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

Fertilitet

Amitriptylin minskade dräktighetsfrekvensen hos råttor (se avsnitt 5.3).

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amitriptylin är ett lugnande läkemedel.

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

4.8 Biverkningar

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

I nedanstående lista används följande konvention:

MedDRA organklass/föredragen term

Mycket vanliga (> 1/10)

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

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

Sällsynta (> 1/10 000, < 1/1000)

Mycket sällsynta (<1/10 000)

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

MedDRA organklass	Frekvens	Föredragen term
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Benmargssuppression, agranulocytos, leukopeni, eosinofili, trombocytopeni
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Minskad aptit
	Ingen känd frekvens	Anorexi, förhöjd eller för låg blodsockerhalt
Psykiska störningar	Mycket vanliga	Aggression
	Vanliga	Förvirringstillstånd, nedsatt libido, agitation
	Mindre vanliga	Hypomani, mani, ångest, sömnlöshet, mardrömmar
	Sällsynta	Delirium (hos äldre patienter), hallucination (hos schizofrena patienter), självmordstankar eller -beteende*
	Ingen känd frekvens	Paranoia
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Somnolens, tremor, yrsel, huvudvärk, sömnighet, talstörning (dysartri)
	Vanliga	Uppmärksamhetsstörning, dysgeusi, parestesi, ataxi
	Mindre vanliga	Krampanfall

	Mycket sällsynta	Akatisi, polyneuropati
	Ingen känd frekvens	Extrapiramidala sjukdomar
Ögon	Mycket vanliga	Ackommodationsrubbningar
	Vanliga	Mydriasis
	Mycket sällsynta	Akut glaukom
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Tinnitus
Hjärtat	Mycket vanliga	Palpitationer, takykardi
	Vanliga	Atrioventrikulärt block, grenblock
	Mindre vanliga	Kollapstillstånd, förvärrad hjärtsvikt
	Sällsynta	Arytmier
	Mycket sällsynta	Kardiomyopatier, torsades de pointes
	Ingen känd frekvens	Myokardit
Blodkärl	Mycket vanliga	Ortostatisk hypotoni
	Mindre vanliga	Hypertoni
	Ingen känd frekvens	Hypotermi
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Nästäppa
	Mycket sällsynta	Allergisk inflammation i lungblåsor och lungvävnad (alveolit respektive Löfflers syndrom)
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Muntorrhet, förstoppning, illamående
	Mindre vanliga	Diarré, kräkningar, tungödem
	Sällsynta	Förstorad salivkörtel, paralytisk ileus
Lever och gallvägar	Sällsynta	Ikterus
	Mindre vanliga	Nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom)
	Ingen känd frekvens	Hepatit
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Hudutslag, klåda, ansiktsödem
	Sällsynta	Håravfall, ljusöverkänslighetsreaktion
Njurar och urinvägar	Vanliga	Urineringsjukdomar
	Mindre vanliga	Urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Erektill dysfunktion
	Mindre vanliga	Galaktorré
	Sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Utmattning, törst
	Sällsynta	Pyrexia
	Ingen känd frekvens	Reaktioner vid injektionsstället
Undersökningar	Mycket vanliga	Viktökning.
	Vanliga	EKG-förändringar, QT-förlängning på EKG, förlängt QRS-komplex på EKG, hyponatremi
	Mindre vanliga	Förhöjt intraokulärt tryck
	Sällsynta	Viktminskning Onormala leverfunktionsvärden, förhöjt alkaliskt fosfat i blodet, förhöjda transaminaser

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga I](#).

4.9 Överdoser

Symtom

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

Hjärtsymtom: Arytmier (ventrikulära takyarytmier, torsade de pointes, ventrikelflimmer). EKG:t utmärks av förlängt PR-intervall, breddat QRS-komplex, QT-förlängning, flack eller inverterad T-våg, sänkt ST-segment och varierande grader av hjärtblock som övergår i hjärtstillestånd. QRS-komplexets breddande korrelerar vanligtvis väl med toxicitetens svårighetsgrad efter en akut överdos. Hjärtsvikt, hypotoni, kardiogen chock, metabol acidosis och hypokalemi.

Effekterna vid överdosering kan förstärkas av samtidigt intag av alkohol och annan psykofarmaka. De individuella variationerna vid överdosering är stora. Barn är särskilt känsliga för hjärttoxicitet och krampanfall.

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

Behandling

- 1- Intagning på sjukhus (intensivvårdsavdelning) vid behov. Behandling är symtomatisk och understödjande.
2. Bedöm och behandla luftvägar, andning och cirkulation enligt indikation. Säkerställ en intravenös infart. Noggrann övervakning även i till synes okomplicerade fall.
3. Undersök kliniska tecken. Kontrollera urea och elektrolyter – var uppmärksam på lågt kalium och övervaka urinproduktion. Kontrollera arteriella blodgaser – var uppmärksam på acidosis. Gör en EKG-undersökning – var uppmärksam på QRS > 0,16 sekunder.
4. Ge inte flumazenil för att upphäva bensodiazepintoxicitet vid överdosering av flera läkemedel.
5. Öppna luftvägar upprätthålls med intubation vid indikation. Respiratorbehandling rekommenderas för att förhindra eventuellt andningsstillestånd. Kontinuerlig EKG-övervakning av hjärtfunktion i 3–5 dagar. Beslut om behandling av följande tas på en fall-till-fall-basis:
 - Breddökade QRS-komplex, hjärtsvikt och ventrikulära arytmier .
 - Cirkulationssvikt
 - Hypotoni
 - Hypertermi
 - Konvulsioner
 - Metabol acidosis
6. Rastlöshet och konvulsioner kan behandlas med diazepam.
7. Patienter som uppvisar tecken på toxicitet ska övervakas i minst 12 timmar.
8. Övervaka för rabdomyolys om patienten har varit medvetslös under en längre tid.
9. Eftersom överdosering ofta är avsiktlig kan andra typer självmordsförsök på andra sätt förekomma under återhämtningsfasen. Dödsfall på grund av avsiktlig eller oavsiktlig överdosering har förekommit med denna läkemedelsgrupp.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp

Antidepressiva medel, icke-selektiva monoaminåterupptagshämmare

ATC-kod: N06AA09

Verkningsmekanism

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet för amitriptylin (som injektionsvätska, lösning) har påvisats för indikationen egentlig depression.

Den antidepressiva effekten inträder normalt efter 1-2 veckor. Den lugnande effekten är inte fördröjd.

Säkerhetsdata från långtidsanvändning för att förebygga kronisk huvudvärk av spänningstyp och som migränprofylax finns tillgänglig i litteraturen.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Eftersom förstapassagemetabolism i levern kringgås vid intravenös administrering uppnås maximala plasmakoncentrationer av läkemedlet mycket snabbt och fullständigt med en snabb, bifasiskt efterföljande minskning som återspeglar frambringandet av distributionsjämvikt mellan vävnad och perifera och centrala kompartment.

Distribution

Distributionsvolymen (V_d)_β beräknad efter intravenös administrering är 1221 l±280 l; intervall 769-1702 l (16±3 l/kg).

Plasmaproteinbindningsgraden är cirka 95 %.

Amitriptylin och den huvudsakliga metaboliten nortriptylin passerar placentabarriären.

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

Metabolism

In vitro fortskrider metabolism av amitriptylin främst genom demetylering (CYP2C19, CYP3A4) och hydroxylering (CYP2D6) följt av konjugering med glukuronsyra. Andra inblandade isoenzymer är CYP1A2 och CYP2C9. Metabolismen är föremål för genetisk polymorfism. Den huvudsakliga metaboliten är den sekundära aminen, nortriptylin. Nortriptylin är en starkare hämmare av noradrenalin än serotonin-återupptag, medan amitriptylin hämmar återupptaget av noradrenalin och serotonin i lika stor utsträckning. Andra metaboliter såsom cis- och trans-10-hydroxiamitriptylin och cis- och trans-10-hydroxynortriptylin har samma profil som nortriptylin, men är avsevärt svagare. Endast mycket små mängder demetylnortriptylin och amitriptylin N-oxid finns i plasma, den

sistnämnda är nästan inaktiv. Alla metaboliter har svagare antikolinergisk verkan än amitriptylin och nortriptylin. I plasma dominerar mängden av totalt 10-hydroxynortriptylin men de flesta metaboliter är konjugerade.

Eliminering

Halveringstiden ($t_{1/2}$) för amitriptylin efter intravenös administrering av 40-60 mg amitriptylinhydroklorid var 10,1-27,8 timmar och för 15 mg 15,5-19,5 timmar. Hos äldre patienter var halveringstiden längre. Genomsnittlig systemisk clearance (Cl_s) är $51,5 \pm 13,8$ l/timme, intervall 25,6-71,8 l/timme.

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

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

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

Äldre patienter

Längre halveringstider har påvisats hos äldre patienter på grund av minskad metabolism.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Njursvikt har ingen inverkan på kinetiken.

Polymorfism

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

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

I studier avseende reproduktion sågs inga teratogena effekter i möss, råttor eller kaniner när amitriptylin gavs oralt i doser på 2-40 mg/dag (upp till 13 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen till människa på 150 mg/dag eller 3 mg/dag för en patient som väger 50 kg).

Data i litteraturen har tyder dock på en risk för missbildningar och fördröjd ossifikation hos möss, hamstrar, råttor och kaniner vid doser 9-33 gånger högre än den högsta rekommenderade dosen. Ett möjligt samband med en effekt på fertilitet hos råttor förelåg, nämligen en lägre dräktighetsfrekvens. Orsaken till effekten på fertilitet är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5. Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

Kartong/etikett

1. LÄKEMEDELTS NAMN

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

<[Saroten och associerade namn 10 mg filmdragerade tabletter; Saroten och associerade namn 25 mg filmdragerade tabletter; Saroten och associerade namn 25 mg depotkapslar, hårda; Saroten och associerade namn 50 mg depotkapslar, hårda; Saroten och associerade namn 50 mg filmdragerade tabletter]

amitriptylin>

<[Saroten och associerade namn 75 mg, tabletter med modifierad frisättning, Saroten och associerade namn 2 ml, 50 mg injektionsvätska, lösning]

amitriptylinhydroklorid>

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

[Kompletteras nationellt]

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

[Kompletteras nationellt]

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

[Kompletteras nationellt]

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

[Kompletteras nationellt]

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

[Kompletteras nationellt]

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

[Kompletteras nationellt]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

<[Saroten och associerade namn 10 mg filmdragerade tabletter; Saroten och associerade namn 25 mg filmdragerade tabletter; Saroten och associerade namn 25 mg depotkapsar, hårda; Saroten och associerade namn 50 mg depotkapsar, hårda; Saroten och associerade namn 50 mg filmdragerade tabletter]
amitriptylin>

<[Saroten och associerade namn 75 mg, tabletter med modifierad frisättning]
amitriptylinhydroklorid>

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR AMPULL
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Amitriptylinhydroklorid>

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Infusionsvätska, lösning för i.v. användning och injektionsvätska, lösning för i.m. användning

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

2 ml

6. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Saroten och associerade namn (se bilaga I) 25 mg depotkapslar, hårda
amitriptylin

Saroten och associerade namn (se bilaga I) 50 mg depotkapslar, hårda
amitriptylin

Saroten och associerade namn (se bilaga I) 75 mg tabletter med modifierad frisättning
amitriptylinhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad X är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar X
3. Hur du tar X
4. Eventuella biverkningar
5. Hur X ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad X är och vad det används för

X tillhör läkemedelsgruppen tricykliska antidepressiva läkemedel.

Detta läkemedel används för:

- behandling av depression hos vuxna (egentlig depression)
- behandling av neuropatisk smärta hos vuxna
- förebyggande behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp hos vuxna
- förebyggande behandling av migrän hos vuxna
- nattlig sömngärning hos barn från 6 år. Före behandling måste kroppsliga (anatomiska) orsaker till nattlig sömngärning som t.ex. spina bifida och relaterade sjukdomar ha uteslutits. All annan behandling, med och utan läkemedel, bland annat muskelavslappnande läkemedel och desmopressin, ska ha också ha varit utan effekt. Detta läkemedel ska endast ordinerats av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med ihållande sömngärning.

2. Vad du behöver veta innan du tar X

Ta inte X:

- om du är allergisk mot amitriptylin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du nyligen har haft en hjärtattack (hjärtinfarkt)
- om du har hjärtproblem t.ex. rubbningar i hjärtrytmnen vilket ses med EKG, hjärtrytmrubbning (AV-block) eller kranskärlssjukdom
- om du tar läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)
- om du har tagit MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna
- om du har tagit moklobemid dagen innan
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Om du behandlas med X måste du sluta ta detta läkemedel och vänta i 14 dagar innan du kan påbörja behandling med en MAO-hämmare.

Detta läkemedel ska inte användas för behandling av barn under 6 år.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar X.

Rubbningar i hjärtrytmerna och lågt blodtryck kan förekomma om du får amitriptylin i hög dos. Detta kan också inträffa med vanliga doser om du redan har en befintlig hjärtsjukdom.

Förlängt QT-intervall

Ett hjärtproblem som kallas "förlängt QT-intervall" (vilket kan ses på ditt EKG) och hjärtrytmrubbningar (snabba eller oregelbundna hjärtslag) har rapporterats med X. Tala om för din läkare om du:

- har långsam hjärtfrekvens
- har eller har haft problem med att ditt hjärta inte kan pumpa runt blodet i kroppen så bra som det borde (ett tillstånd som kallas hjärtsvikt)
- tar något annat läkemedel som kan orsaka hjärtproblem
- har problem som medför låga nivåer av kalium eller magnesium, eller höga nivåer av kalium i blodet
- har en operation inbokad, eftersom behandling med amitriptylin eventuellt måste avbrytas innan du får bedövning. Vid akut kirurgi bör narkosläkaren informeras om behandlingen med amitriptylin
- har en överaktiv sköldkörtel eller får behandling med sköldkörtelhormon.

Själv mordstankar och förvärrad depression

Du som är deprimerad kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller att begå självmord. Dessa tankar kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka två veckor men ibland längre. Dessa tankar kan vara vanligare:

- om du tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord.
- om du är en ung vuxen. Uppgifter från kliniska prövningar har visat på en ökad risk för självmordsbeteende hos unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlades med antidepressiva läkemedel.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Maniska episoder

Vissa patienter med bipolär sjukdom kan hamna i en manisk fas. Detta kännetecknas av intensiv och snabbt förändrande tankeverksamhet, stark upprymdhet och överdriven fysisk aktivitet. Om detta inträffar är det viktigt att du kontaktar din läkare som troligen kommer att ändra din medicinering.

Tala om för läkaren om du har, eller tidigare har haft några medicinska problem särskilt om du har:

- glaukom med trång kammervinkel (synnedsättning p.g.a. förhöjt tryck i ögat)
- epilepsi, tidigare krampkonvulsioner eller krampanfall
- svårigheter att kissa
- förstörad prostata
- sköldkörtelsjukdom
- bipolär sjukdom
- schizofreni
- allvarlig leversjukdom

- allvarlig hjärtsjukdom
- pylorusförträngning (förträngning i nedre magmunnen) och paralytisk ileus (blockerad tarm)
- diabetes, eftersom din diabetesbehandling kan behöva justeras.

Om du använder antidepressiva läkemedel som t.ex. SSRI-preparat (Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors) kan din läkare överväga att ändra dosen av ditt läkemedel (se även avsnitt 2 Andra läkemedel och X och avsnitt 3)

Äldre har ökad risk för vissa biverkningar som t.ex. yrsel när du reser dig upp vilket orsakas av blodtrycksfall (se även avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar

Depression, neuropatisk smärta, kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar yngre än 18 år för dessa behandlingar eftersom säkerhet och effekt för långtidsbehandling inte har fastställts för denna åldersgrupp.

Nattlig sömngätning

- Ett EKG ska göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom (förlängt QT-intervall)
- Detta läkemedel ska inte tas tillsammans med antikolinerga läkemedel (se även avsnitt 2 Andra läkemedel och X)
- Självmodstankar och suicidalt beteende kan också uppträda i den tidiga fasen av behandling med antidepressiva läkemedel mot andra sjukdomar än depression. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med sömngätning.

Andra läkemedel och X

Vissa läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och detta kan ibland orsaka allvarliga biverkningar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel som:

- MAO-hämmare, t.ex. fenelzin, iproniazid, isokarboxazid, nialamid eller tranlylcypromin (används vid behandling av depression) eller selegilin (används vid behandling av Parkinsons sjukdom). Dessa ska inte tas samtidigt med X (se avsnitt 2 Ta inte X)
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin (dessa kan finnas i hostmedicin, näsdroppar och vissa bedövningsmedel)
- läkemedel mot högt blodtryck som till exempel kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil), guanetidin, betanidin, klonidin, reserpin och metyldopa
- antikolinerga läkemedel såsom vissa läkemedel mot Parkinsons sjukdom och mag-tarmsjukdomar (t.ex. atropin, hyoscyamin)
- tioridazin (används vid behandling av schizofreni)
- tramadol (smärtlindrande medel)
- läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. flukonazol, terbinafin, ketokonazol och itraconazol)
- lugnande medel (t.ex. barbiturater)
- antidepressiva medel (t.ex. SSRI-medel (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin) och bupropion)
- läkemedel mot vissa hjärtsjukdomar (t.ex. betablockerare och antiarytmika)
- cimetidine (används vid behandling av magsår)
- metylfenidat (används vid behandling av ADHD)
- ritonavir (används vid behandling av HIV)
- p-piller
- rifampicin (används vid behandling av infektioner)
- fenytoin och karbamazepin (används mot epilepsi)
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett naturläkemedel som används mot depression
- sköldkörtelhormon.

Du ska också tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som kan påverka hjärtrytmerna, till exempel:

- läkemedel mot oregelbundna hjärtslag (t.ex. kinidin och sotalol)
- astemizol och terfenadin (används vid behandling av allergier och hösnuva)
- läkemedel som används vid behandling av psykiska sjukdomar (t.ex. pimoqid och sertindol)
- cisaprid (används mot vissa typer av matsmältningsbesvär)
- halofantrin (används mot malaria)
- metadon (används mot smärta och avgiftning)
- diuretika (vätskedrivande läkemedel t.ex. furosemid)

Om du ska genomgå en operation och få allmän eller lokal bedövning ska du tala om för läkaren att du tar detta läkemedel.

På samma sätt ska du tala om för din tandläkare att du tar det här läkemedlet om du ska få lokalbedövning.

X med alkohol

Du bör inte dricka alkohol under behandling med detta läkemedel eftersom de sedativa effekterna (såsom dåsigheit och slöhet) kan förvärras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amitriptylin rekommenderas inte under graviditet, såvida inte läkaren anser det absolut nödvändigt, och endast efter noggrann analys av risken och nyttan med behandlingen. Om du har tagit läkemedlet under den senare delen av graviditeten kan det nyfödda barnet få utsättningssymtom (abstinenssymtom) som t.ex. oro/lättretlighet, muskelspänningar, darrningar, oregelbunden andning, svårighet att äta, högljudd gråt, svårighet att kissa och förstoppning.

Din läkare talar om för dig om du ska börja, fortsätta eller sluta att amma eller om du ska sluta använda läkemedlet. Detta efter att läkaren bedömt nyttan med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka sömnhet och yrsel, särskilt i början av behandlingen. Du ska inte köra eller använda verktyg om detta inträffar.

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]

X innehåller sockaros

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar X

Ta alltid detta läkemedel enligt din läkares anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Inte alla läkemedelsformer/-styrkor kan användas för att uppnå alla doseringscheman. Lämplig formulering/styrka ska väljas för startdoserna och alla efterföljande dosökningar.

Depression

Vuxna

Rekommenderad startdos är 50 mg på kvällen. Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren stegvis höja dosen till 150 mg på kvällen.

<[Saroten och associerade namn 75 mg, tabletter med modifierad frisättning]

De två brytskåror gör att deopotabletten kan delas i tre delar. Dosen kan därmed höjas i steg om 25 mg amitriptylinhydroklorid. De delar som för närvarande inte behövs kan sparas i tablettförpackningens behållare (under glidförslutningen), tills nästa doseringstillfälle.>

Äldre (över 65 år) och patienter med hjärt-kärlsjukdom

Rekommenderad startdos är 25 mg på kvällen. Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren höja dosen till 100 mg.

Om du får doser i intervallet 100–150 mg kan läkaren behöva göra tätare uppföljningar med dig.

Användning för barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar för behandling av depression. Mer information finns i avsnitt 2.

Neuropatisk smärta, kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax

Din läkare kan justera behandlingen efter dina symtom och ditt behandlingssvar.

Vuxna

Läkaren inleder troligen din behandling med Saroten filmdragerade tabletter innan behandling med X påbörjas.

Startdosen bör vara 10–25 mg på kvällen.

Rekommenderad dos är sedan 25–75 mg på kvällen.

Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren gradvis höja dosen. Om du får doser över 100 mg dagligen kan din läkare behöva göra tätare uppföljningar med dig.

Äldre (över 65 år) och patienter med hjärt-kärlsjukdom

En startdos på 10–25 mg på kvällen rekommenderas. Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren gradvis höja dosen.

Om du får doser över 75 mg dagligen kan läkaren behöva göra tätare uppföljningar med dig.

Användning för barn och ungdomar

Läkemedlet ska inte ges till barn och ungdomar för behandling av neuropatisk smärta profylax av kronisk huvudvärk av spänningstyp eller migränprofylax. Mer information finns i avsnitt 2.

Nattlig sömning

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderade doser för barn:

- under 6 år: se avsnitt 2, Ta inte X
- i åldern 6 till 10 år: 10–20 mg dagligen. En lämpligare doseringsform ska användas till denna åldersgrupp
- från 11 år: 25–50 mg.

Dosen ska höjas successivt.

Ta detta läkemedel 1-1½ timme före sänggående.

Innan behandlingen påbörjas undersöker läkaren ditt hjärta med ett EKG för att se om det finns tecken på ovanliga hjärtslag.

Din läkare kommer att utvärdera din behandling på nytt efter 3 månader och vid behov tas ett nytt EKG.

Avbryt inte behandlingen utan att först rådfråga din läkare.

Patienter med särskild risk

Patienter med leversjukdom eller personer som man vet är ”långsamma metaboliserare” får vanligtvis lägre doser.

Läkaren kan ta blodprover för att bestämma amitriptylinkoncentrationen i blodet (se även avsnitt 2).

Hur och när du tar X

Detta läkemedel ska tas varje kväll som en enskild daglig dos.

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]
Svälj kapslarna med lite vatten.

Om du har svårt att svälja kapslarna kan du öppna dem och blanda ut pelletsen i t.ex. yoghurt eller en kall dryck. Du ska inte tugga pelletsen.>

<[Saroten och associerade namn 75 mg, tabletter med modifierad frisättning]
Brytskåran gör att tabletten kan delas i tre lika stora doser. De delar som för närvarande inte behövs kan sparas i tablettförpackningens behållare.
X kan tas med eller utan mat.
Tabletterna sväljs med vatten oberoende av måltid.>

Behandlingstid

Ändra inte läkemedelsdosen eller sluta med att ta läkemedlet utan att först rådfråga läkaren.

Depression

Liksom med andra läkemedel för behandling av depression kan det ta några veckor innan du känner någon förbättring.

Vid behandling av depression är behandlingstiden individuellt anpassad och är vanligtvis minst 6 månader. Behandlingstiden fastställs av din läkare.

Fortsätt att ta detta läkemedel under den tid din läkare rekommenderar.

Den bakomliggande sjukdomen kan kvarstå en lång tid. Om du avbryter din behandling för tidigt kan dina symtom återvända.

Neuropatisk smärta, kronisk huvudvärk av spänningstyp och migränprofylax

Det kan ta flera veckor innan du känner någon förbättring av din smärta.

Tala med din läkare om behandlingstiden och fortsätt att ta läkemedlet under den tid din läkare rekommenderar.

Nattlig sömnlösning

Läkaren utvärderar om behandlingen ska fortsätta efter 3 månader.

Om du har tagit för stor mängd av X

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning. Gör detta även om du inte känner obehag eller uppvisar tecken på förgiftning. Ta med dig läkemedelsförpackningen om du uppsöker läkare eller sjukhus.

Symtom på överdosering omfattar:

- stora pupiller
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svårigheter att urinera
- muntorrhet och torr tunga
- stopp i tarmen (förstoppning)
- krampanfall

- feber
- oro eller fysisk rastlöshet
- förvirring
- hallucinationer
- okontrollerade rörelser
- lågt blodtryck, svag puls, blekhet
- andningssvårigheter
- blåaktig missfärgning av huden
- minskad hjärtfrekvens
- sömnighet
- medvetlöshet som kan övergå i koma
- koma
- olika hjärtsymtom som t.ex. hjärtrymbrubbning (AV-block), hjärtsvikt, lågt blodtryck, kardiogen chock (hjärtat pumpar inte runt tillräckligt med blod), metabol acidosis (för lågt pH-värde i blodet), för låga nivåer av kalium i blodet.

Om du glömmer att ta X

Ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar ta X

Din läkare kommer att avgöra när och hur du ska avsluta din behandling för att undvika obehagliga symtom som kan uppträda vid ett tvärt avbrott (t.ex. huvudvärk, sjukdomskänsla, sömnlöshet och lättretlighet).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får något av följande symtom ska du omedelbart uppsöka läkare:

- Återkommande episoder av dimsyn, regnbågssyn och ögonsmärta. Dina ögon bör omedelbart undersökas innan behandling med detta läkemedel kan fortsätta. Detta kan vara tecken på akut glaukom. Mycket sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare.
- Ett problem med hjärtat som kallas ”förlängt QT-intervall (vilket visas i ditt elektrokardiogram (EKG)). Vanlig biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.
- Svår förstoppning, svullen buk, feber och kräkningar. Dessa symtom kan bero på att delar av tarmens muskler har slutat fungera. Sällsynt biverkning kan förekomma hos mer än 1 av 1000 användare.
- Gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor (gulsot). Din lever kan vara påverkad. Sällsynt biverkning kan förekomma hos mer än 1 av 1000 användare.
- Blåmärken, blödning, blekhet eller ihållande halsont och feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på påverkan hos blod eller benmärg. Effekter på blodet kan vara ett minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre i kroppen i kroppen), vita blodkroppar (som bekämpar infektioner) och blodplättar (som hjälper blodet att levera sig). Sällsynt biverkning, kan förekomma hos mer än 1 av 1000 användare
- Självmordstankar eller självmordsbeteende. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos mer än 1 av 1000 användare.

Biverkningar som anges nedan har rapporterats med följande frekvenser:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- sömnhet/dåsighet
- skakningar i händerna eller andra kroppsdelar
- yrsel
- huvudvärk
- oregelbundna, kraftiga eller snabba hjärtslag
- yrsel på grund av blodtrycksfall när du reser dig upp (ortostatisk hypotoni)
- muntorrhet
- förstoppning
- illamående
- kraftig svettning
- viktökning
- sluddrigt eller långsamt tal
- aggression
- nästäppa.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- förvirring
- sexuella förändringar (nedsatt sexualdrift, problem med erektion)
- uppmärksamhetsstörning
- smakförändringar
- domningar och stickningar i armar och ben
- koordinationssvårigheter
- stora pupiller
- hjärtrytmrubbning (AV-block)
- utmattning
- låg natriumhalt i blodet
- oro eller fysisk rastlöshet
- olika problem med urinvägarna
- törst.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- upphetsning, oro, sömnsvårigheter, mardrömmar
- kramper
- tinnitus (ringningar i öronen)
- högt blodtryck
- diarré, kräkningar
- hudutslag, nässelutslag (nässelfeber), svullnad i ansikte och tunga
- svårigheter att urinera
- ökad produktion av bröstmjolk eller utsöndring av bröstmjolk (utan att amning pågår)
- förhöjt tryck i ögat, återkommande dimsyn, regnbågssyn och ögonsmärta
- yrsel och svimning
- försämrad hjärtsvikt
- nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom).

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- minskad aptit
- delirium, som är ett tillstånd med t.ex. sänkt medvetenhet, förvirring eller verklighetsförlust (hos äldre patienter), eller hallucinationer (särskilt hos patienter med psykos)
- onormal hjärtrytm eller oregelbundna hjärtslag
- svullnad i salivkörtlarna
- håravfall
- ökad känslighet för solljus
- bröstkörtelförstoring hos män
- feber

- viktninskning
- onormala leverfunktionsvärden.

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- hjärtmuskelsjukdom
- känsla av inre rastlöshet och en starkt behov av att vara i konstant rörelse
- ett tillstånd som kallas för perifer nervsjukdom, och som innebär t.ex. domningar och stickningar i benen och fötterna, beröringskänslighet eller försämring av känseln
- akut förhöjt tryck i ögat
- särskilda former av onormal hjärtrytm (så kallad torsades de pointers)
- allergisk inflammation i lungblåsor och i lungvävnad

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

- minskad aptit
- höjning eller sänkning av blodsocker
- paranoia (vanföreställningar)
- rörelsesjukdomar (ofrivilliga rörelser eller minskade rörelser)
- hjärtmuskelinflammation p.g.a. överkänslighetsreaktion
- inflammation i levern
- blodvallningar.

En ökad risk för benfrakturer har observerats hos patienter som tar denna typ av läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur X ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

[Kompletteras nationellt]

Läkemedel får inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

<[Saroten och associerade namn depotkapslar, hårda]

- Den aktiva substansen är amitriptylin.>

<[Saroten och associerade namn 75 mg, tablett med modifierad frisättning]

- Den aktiva substansen är amitriptylinhydroklorid.>

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt].

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

[Kompletteras nationellt]

Bipacksedel: Information till patienten

Saroten och associerade namn (se bilaga I) 10 mg filmdragerade tabletter
Saroten och associerade namn (se bilaga I) 25 mg filmdragerade tabletter
Saroten och associerade namn (se bilaga I) 50 mg filmdragerade tabletter
amitriptylin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad X är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar X
3. Hur du tar X
4. Eventuella biverkningar
5. Hur X ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad X är och vad det används för

X tillhör läkemedelsgruppen tricykliska antidepressiva läkemedel.

Detta läkemedel används för:

- behandling av depression hos vuxna (egentlig depression)
- behandling av neuropatisk smärta hos vuxna
- förebyggande behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp hos vuxna
- förebyggande behandling av migrän hos vuxna
- nattlig sömngätning hos barn från 6 år. Före behandling måste kroppsliga (anatomiska) orsaker till nattlig sömngätning som t.ex. spina bifida och relaterade sjukdomar ha uteslutits. All annan behandling, med och utan läkemedel, bland annat muskelavslappnande läkemedel och desmopressin, ska ha också ha varit utan effekt. Detta läkemedel ska endast ordinerats av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med ihållande sömngätning.

2. Vad du behöver veta innan du tar X

Ta inte X:

- om du är allergisk mot amitriptylin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du nyligen har haft en hjärtattack (hjärtinfarkt)
- om du har hjärtproblem t.ex. rubbningar i hjärtrytmnen vilket ses med EKG, hjärtrytmrubbning (AV-block) eller kranskärlssjukdom
- om du tar läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)
- om du har tagit MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna
- om du har tagit moklobemid dagen innan
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Om du behandlas med X måste du sluta ta detta läkemedel och vänta i 14 dagar innan du kan påbörja behandling med en MAO-hämmare.

Detta läkemedel ska inte användas för behandling av barn yngre än 6 år.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar X.

Rubbningar i hjärtrytmerna och lågt blodtryck kan förekomma om du får amitriptylin i hög dos. Detta kan också inträffa med vanliga doser om du redan har en befintlig hjärtsjukdom.

Förlängt QT-intervall

Ett hjärtproblem som kallas ”förlängt QT-intervall” (vilket kan ses på ditt EKG) och hjärtrytmrubbningar (snabba eller oregelbundna hjärtslag) har rapporterats med X. Tala om för din läkare om du:

- har långsam hjärtfrekvens
- har eller har haft problem med att ditt hjärta inte kan pumpa runt blodet i kroppen så bra som det borde (ett tillstånd som kallas hjärtsvikt)
- tar något annat läkemedel som kan orsaka hjärtproblem
- har problem som medför låga nivåer av kalium eller magnesium, eller höga nivåer av kalium i blodet
- har en operation inbokad, eftersom behandling med amitriptylin eventuellt måste avbrytas innan du får bedövning. Vid akut kirurgi bör narkosläkaren informeras om behandlingen med amitriptylin.
- har en överaktiv sköldkörtel eller får behandling med sköldkörtelhormon.

Själv mordstankar och förvärrad depression

Du som är deprimerad kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller att begå självmord. Dessa tankar kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka två veckor men ibland längre.

Dessa tankar kan vara vanligare:

- om du tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord.
- om du är en ung vuxen. Uppgifter från kliniska prövningar har visat på en ökad risk för självmordsbeteende hos unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlades med antidepressiva läkemedel.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Maniska episoder

Vissa patienter med bipolär sjukdom kan hamna i en manisk fas. Detta kännetecknas av intensiv och snabbt förändrande tankeverksamhet, stark upprymdhet och överdriven fysisk aktivitet. Om detta inträffar är det viktigt att du kontaktar din läkare som troligen kommer att ändra din medicinering.

Tala om för läkaren om du har, eller tidigare har haft några medicinska problem särskilt om du har:

- glaukom med trång kammarvinkel (synnedsättning p.g.a. förhöjt tryck i ögat)
- epilepsi, tidigare krampanfall
- svårigheter att kissa
- förstörad prostata
- sköldkörtelsjukdom
- bipolär sjukdom
- schizofreni
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig hjärtsjukdom
- pylorusförträngning (förträngning i nedre magmunnen) och paralytisk ileus (blockerad tarm)

- diabetes, eftersom din diabetesbehandling kan behöva justeras.

Om du använder antidepressiva läkemedel som t.ex. SSRI-preparat, kan din läkare överväga att ändra dosen av ditt läkemedel (se även avsnitt 2, Andra läkemedel och X och avsnitt 3)

Äldre har ökad risk för vissa biverkningar som t.ex. yrsel när du reser dig upp vilket orsakas av blodtrycksfall (se även avsnitt 4 Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar

Depression, neuropatisk smärta, kronisk huvudvärk av spänningstyp och förebyggande behandling av migrän

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar yngre än 18 år för dessa sjukdomar eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts för denna åldersgrupp.

Nattlig sömning

- Ett EKG ska göras innan behandling med amitriptylin påbörjas för att utesluta långt QT-syndrom (förlängt QT-intervall)
- Detta läkemedel ska inte tas tillsammans med antikolinerga läkemedel (se även avsnitt 2, Andra läkemedel och X)
- Självmordstankar och suicidalt beteende kan också uppträda i den tidiga fasen av behandling med antidepressiva läkemedel mot andra sjukdomar än depression. Samma försiktighetsåtgärder som vidtas vid behandling av patienter med depression ska därför vidtas vid behandling av patienter med sömning

Andra läkemedel och X

Vissa läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och detta kan ibland orsaka allvarliga biverkningar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel som:

- MAO-hämmare, t.ex. fenelzin, iproniazid, isokarboxazid, nialamid eller tranylcypromin (används vid behandling av depression) eller selegilin (används vid behandling av Parkinsons sjukdom). Dessa ska inte tas samtidigt med X (se avsnitt 2 Ta inte X)
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin (dessa kan finnas i hostmedicin, vissa läkemedel mot förkylning och vissa bedövningsmedel)
- läkemedel mot högt blodtryck såsom kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil), guanetidin, betanidin, klonidin, reserpin och metyldopa
- antikolinerga läkemedel såsom vissa läkemedel mot Parkinsons sjukdom och mag-tarmsjukdomar (t.ex. atropin, hyoscyamin)
- tioridazin (används vid behandling av schizofreni)
- tramadol (smärtlindrande läkemedel)
- läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. flukonazol, terbinafin, ketokonazol och itrakonazol)
- lugnande läkemedel (t.ex. barbiturater)
- antidepressiva läkemedel (t.ex. SSRI-medel (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin) och bupropion)
- läkemedel mot vissa hjärtsjukdomar (t.ex. betablockerare och antiarytmika)
- cimetidin (används vid behandling av magsår)

- metylfenidat (används vid behandling av ADHD)
- ritonavir (används vid behandling av HIV)
- p-piller
- rifampicin (används vid behandling av infektioner)
- fenytoin och karbamazepin (används mot epilepsi)
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett naturläkemedel som används mot depression
- sköldkörtelhormon.

Du ska också tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som kan påverka hjärtrytmen, till exempel:

- läkemedel mot oregelbundna hjärtslag (t.ex. kinidin och sotalol)
- astemizol och terfenadin (används vid behandling av allergier och hösnuva)
- läkemedel som används vid behandling av psykiska sjukdomar (t.ex. pimoqid och sertindol)
- cisaprid (används mot vissa typer av matsmältningsbesvär)
- halofantrin (används mot malaria)
- metadon (används mot smärta och avgiftning)
- diuretika (vätskedrivande läkemedel t.ex. furosemid).

Om du ska genomgå en operation och få allmän eller lokal bedövning ska du tala om för läkaren att du tar detta läkemedel.

På samma sätt ska du tala om för din tandläkare att du tar det här läkemedlet om du ska få lokalbedövning.

X med alkohol

Du bör inte dricka alkohol under behandling med detta läkemedel eftersom de sedativa effekterna (såsom dåsigheit och slöhet) kan förvärras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amitriptylin rekommenderas inte under graviditet, såvida inte läkaren anser det absolut nödvändigt, och endast efter noggrann analys av risken och nyttan med behandlingen. Om du har tagit läkemedlet under den senare delen av graviditeten kan det nyfödda barnet få utsättningssymtom (abstinenssymtom) som t.ex. oro/lättretlighet, muskelspänningar, darrningar, oregelbunden andning, svårighet att äta, högljudd gråt, svårighet att kissa och förstoppning.

Din läkare talar om för dig om du ska börja, fortsätta eller sluta att amma eller om du ska sluta använda läkemedlet. Detta efter att läkaren bedömt nyttan med amning för barnet och nyttan med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka sömnhet och yrsel, särskilt i början av behandlingen. Du ska inte köra eller använda verktyg om detta inträffar.

X innehåller laktos

Om din läkare har sagt att du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar X

Ta alltid detta läkemedel enligt din läkares anvisningar. Rådfråga din läkare om du är osäker.

Depression

Vuxna

Rekommenderad startdos är 25 mg två gånger dagligen.

Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren gradvis höja dosen till 150 mg per dag, uppdelat på två doser.

Äldre (över 65 år) och patienter med hjärt-kärlsjukdom

Rekommenderad startdos är 10-25 mg dagligen.

Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren gradvis höja dosen till en total daglig dos på 100 mg, uppdelat på två doser. Om du får doser i intervallet 100-150 mg kan läkaren behöva följa upp din behandling oftare.

Användning för barn och ungdomar

Detta läkemedel ska inte ges till barn eller ungdomar för behandling av depression. Mer information finns i avsnitt 2.

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

Din läkare kommer att justera behandlingen efter dina symtom och ditt behandlingssvar.

Vuxna

Rekommenderad startdos är 10-25 mg på kvällen.

Rekommenderad daglig dos är 25-75 mg.

Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren gradvis höja dosen. Om du får doser på över 100 mg dagligen kan läkaren behöva följa upp din behandling oftare. Din läkare kommer att tala om för dig om du ska ta dosen en gång dagligen eller uppdelad på två dosintag.

Äldre (över 65 år) och patienter med hjärt-kärlsjukdom

Rekommenderad initial dos är 10-25 mg på kvällen.

Beroende på vilken effekt du får av läkemedlet kan läkaren stegvis höja dosen. Om du får doser över 75 mg dagligen kan läkaren behöva följa upp din behandling oftare.

Användning för barn och ungdomar

Läkemedlet ska inte ges till barn och ungdomar för behandling av neuropatisk smärta, förebyggande behandling av kronisk huvudvärk av spänningstyp eller förebyggande behandling av migrän. Mer information finns i avsnitt 2.

Nattlig sömnlösning

Användning för barn och ungdomar

Rekommenderade doser för barn:

- under 6 år: se avsnitt 2 Ta inte X
- i åldern 6 till 10 år: 10-20 mg dagligen. En lämplig doseringsform ska användas till denna åldersgrupp.
- från 11 år: 25-50 mg.

Dosen ska höjas gradvis.

Ta detta läkemedel 1–1½ timme före sänggående.

Innan behandlingen påbörjas kommer läkaren att undersöka ditt hjärta med ett EKG för att se om det finns tecken på ovanliga hjärtslag.

Din läkare kommer att utvärdera behandlingen på nytt efter 3 månader och vid behov tas ett nytt EKG.

Avbryt inte behandlingen utan att först rådfråga din läkare.

Patienter med särskild risk

Patienter med leversjukdom eller personer som man vet är "långsamma metaboliserare" av vissa läkemedel får vanligtvis lägre doser. Läkaren kan komma att ta blodprover för att kontrollera koncentrationen av amitriptylin i blodet (se även avsnitt 2).

Hur och när du ska ta X

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat.

<[Saroten och associerade namn 50 mg filmdragerade tabletter]

X är delbara tabletter med tre brytskåror. Brytskåran gör att tabletten kan delas i fyra lika stora doser. De delar som för närvarande inte behövs kan sparas i tablettförpackningens behållare (under glidförslutningen), tills nästa doseringstillfälle.>

Svälj tabletterna med lite vatten. Tugga dem inte.

Behandlingstid

Ändra inte läkemedelsdosen och sluta inte ta läkemedlet utan att först rådfråga läkaren.

Depression

Liksom med andra läkemedel för behandling av depression kan det ta några veckor innan du känner någon förbättring.

Vid behandling av depression är behandlingstiden individuellt anpassad och är vanligtvis minst 6 månader. Behandlingstiden bestäms av din läkare.

Fortsätt att ta detta läkemedel under den tid din läkare rekommenderar.

Den bakomliggande sjukdomen kan kvarstå en lång tid. Om du avbryter din behandling för tidigt kan dina symtom återvända.

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

Det kan ta några veckor innan du känner någon förbättring av din smärta.

Tala med din läkare om behandlingstiden och fortsätt att ta läkemedlet under den tid din läkare rekommenderar.

Nattlig sömning

Läkaren kommer att utvärdera om behandlingen ska fortsätta efter 3 månader.

Om du har tagit för stor mängd av X

Kontakta omedelbart din läkare eller närmaste akutmottagning. Gör detta även om du inte känner obehag eller uppvisar tecken på förgiftning. Ta med dig läkemedelsförpackningen om du uppsöker läkare eller sjukhus.

Symtom på överdosering omfattar:

- stora pupiller
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svårigheter att kissa
- muntorrhet och torr tunga
- stopp i tarmen (förstoppning)

- krampanfall
- feber
- oro eller fysisk rastlöshet
- förvirring
- hallucinationer
- okontrollerade rörelser
- lågt blodtryck, svag puls, blekhet
- andningssvårigheter
- blåaktig missfärgning av huden
- minskad hjärtfrekvens
- sömnighet
- medvetslöshet som kan övergå i koma
- olika hjärtsymtom som t.ex. hjärtrymrubbning (AV-block), hjärtsvikt, lågt blodtryck, kardiogen chock (hjärtat pumpar inte runt tillräckligt med blod), metabol acidosis (för lågt pH-värde i blodet), för låga nivåer av kalium i blodet.

Om du glömmer att ta X

Ta nästa dos som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar ta X

Din läkare kommer att avgöra när och hur du ska avsluta din behandling för att undvika obehagliga symtom som kan uppträda vid ett tvärt avbrott (t.ex. huvudvärk, sjukdomskänsla, sömnlöshet och lättretlighet).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får något av följande symtom ska du omedelbart uppsöka läkare:

- Återkommande dimsyn, regnbågssyn och ögonsmärta. Dina ögon ska omedelbart undersökas innan behandling med detta läkemedel kan fortsätta. Detta kan vara tecken på akut glaukom. Mycket sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare.
- Ett problem med hjärtat som kallas ”förlängt QT-intervall (vilket kan ses på ditt elektrokardiogram (EKG)). Vanlig biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.
- Svår förstoppning, svullen mage, feber och kräkningar. Dessa symtom kan bero på att delar av tarmens muskulatur slutar fungera. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.
- Gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor (gulsot). Din lever kan vara påverkad. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.
- Blåmärken, blödning, blekhet eller ihållande halsont och feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på påverkan på blod eller benmärg. Effekter på blodet kan vara minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre i kroppen), vita blodkroppar (som bekämpar infektioner) och blodplättar (som hjälper blodet att levera sig). Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.
- Självmordstankar eller självmordsbeteende. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.

Biverkningar som anges nedan har rapporterats med följande frekvenser:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- sömnhet/dåsighet
- skakningar i händerna eller andra kroppsdelar
- yrsel
- huvudvärk
- oregelbundna, kraftiga eller snabba hjärtslag
- yrsel på grund av blodtrycksfall när du reser dig upp (ortostatisk hypotension)
- muntorrhet
- förstoppning
- illamående
- kraftig svettning
- viktökning
- sluddrigt eller långsamt tal
- aggression
- nästäppa.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- förvirring
- sexuella förändringar (nedsatt sexualdrift, problem med erektion)
- uppmärksamhetsstörning
- smakförändringar
- domningar och stickningar i armar och ben
- koordinationssvårigheter
- stora pupiller
- hjärtrytmrubbning (AV-block)
- utmattning
- låg natriumhalt i blodet
- oro, fysisk rastlöshet
- olika problem med urinvägarna
- törst.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- upphetsning, oro, sömnsvårigheter, mardrömmar
- kramper
- tinnitus (ringningar i öronen)
- högt blodtryck
- diarré, kräkningar
- hudutslag, nässelutslag (nässelfeber), svullnad i ansikte och tunga
- svårigheter att kissa
- ökad produktion av bröstmjolk eller utsöndring av bröstmjolk (utan att amning pågår)
- förhöjt tryck i ögat
- yrsel och svimning
- förvärrad hjärtsvikt
- nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom).

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- minskad aptit
- delirium, som är ett tillstånd med t.ex. sänkt medvetenhet, förvirring eller verklighetsförlust (hos äldre patienter), eller hallucinationer (särskilt hos patienter med psykos)
- onormal hjärtrytm eller oregelbundna hjärtslag
- svullna salivkörtlar
- håravfall
- ökad känslighet för solljus
- bröstkörtelförstoring hos män
- feber

- viktninskning
- onormala leverfunktionsvärden.

Mycket sällsynt: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- hjärtmuskelsjukdom
- känsla av inre rastlöshet och ett starkt behov av att vara i konstant rörelse
- ett tillstånd som kallas för perifer nervsjukdom, och som innebär t.ex. domningar och stickningar i benen och fötterna, beröringskänslighet eller försämring av känseln
- akut förhöjt tryck i ögat
- särskilda former av onormal hjärtrytm (så kallad torsades de pointes)
- allergisk inflammation i lungblåsor och i lungvävnad

Har rapporterats: förekommer hos ett okänt antal användare

- minskad aptit
- höjning eller sänkning av blodsocker
- paranoia (vanföreställningar)
- rörelsesjukdomar (ofrivilliga rörelser eller minskade rörelser)
- hjärtmuskelinflammation p.g.a. överkänslighetsreaktion
- inflammation i levern
- blodvallningar.

En ökad risk för benfrakturer har observerats hos patienter som tar denna typ av läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur X ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

[Kompletteras nationellt]

Läkemedel får inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är amitriptylin.

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt].

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}> <{månad ÅÅÅÅ}>.

[Kompletteras nationellt]

Bipacksedel: Information till patienten

Saroten och associerade namn 2 ml, 50 mg injektionsvätska, lösning amitriptylinhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad X är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får X injektionsvätska, lösning
3. Hur du får X
4. Eventuella biverkningar
5. Hur X ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad X är och vad det används för

X tillhör läkemedelsgruppen tricykliska antidepressiva läkemedel.

X är avsett för användning på sjukhus för behandling av depression (egentlig depression) hos vuxna.

2. Vad du behöver veta innan du får X

Du kommer inte att få X:

- om du är allergisk mot amitriptylin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du nyligen har haft en hjärtattack (hjärtinfarkt)
- om du har hjärtproblem t.ex. rubbningar i hjärtrytmnen vilket ses med EKG, hjärtrytmrubbning (AV-block) eller kranskärlssjukdom
- om du tar läkemedel som kallas monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare)
- om du har tagit MAO-hämmare under de senaste 14 dagarna
- om du har tagit moklobemid dagen innan
- om du har en allvarlig leversjukdom.

Om du behandlas med X måste du sluta ta detta läkemedel och vänta i 14 dagar innan du kan påbörja behandling med en MAO-hämmare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får X.

Rubbningar i hjärtrytmnen och lågt blodtryck kan förekomma om du får amitriptylin i hög dos. Detta kan också inträffa med vanliga doser om du redan har en befintlig hjärtsjukdom.

Förlängt QT-intervall

Ett hjärtproblem som kallas ”förlängt QT-intervall” (vilket kan ses på ditt EKG) och hjärtrytmrubbningar (snabba eller oregelbundna hjärtslag) har rapporterats med X. Tala om för din läkare om du:

- har långsam hjärtrytm
- har eller har haft problem med att ditt hjärta inte kan pumpa runt blodet i kroppen så bra som det borde (ett tillstånd som kallas hjärtsvikt)
- tar något annat läkemedel som kan orsaka hjärtproblem
- har problem som medför låga nivåer av kalium eller magnesium, eller höga nivåer av kalium i blodet
- har en operation inbokad, eftersom behandling med amitriptylin eventuellt måste avbrytas innan du får bedövning. Vid akut kirurgi bör narkosläkaren informeras om behandlingen med amitriptylin.
- har en överaktiv sköldkörtel eller får behandling med sköldkörtelhormon.

Själv mordstankar och förvärrad depression

Du som är deprimerad kan ibland ha tankar på att skada dig själv eller att begå självmord. Dessa tankar kan förvärras när man börjar använda läkemedel mot depression, eftersom det tar tid innan läkemedel av den här typen har effekt, vanligtvis cirka två veckor men ibland längre.

Dessa tankar kan vara vanliga:

- om du tidigare har haft tankar på att skada dig själv eller begå självmord.
- om du är en ung vuxen. Uppgifter från kliniska prövningar har visat på en ökad risk för självmordsbeteende hos unga vuxna (yngre än 25 år) med psykisk sjukdom som behandlades med antidepressiva läkemedel.

Kontakta snarast läkare eller uppsök närmaste sjukhus om du har tankar på att skada dig själv eller begå självmord.

Det kan vara till hjälp att berätta för en släkting eller nära vän att du är deprimerad. Be dem gärna läsa igenom denna bipacksedel. Du kan också be dem att berätta för dig om de tycker att du verkar må sämre eller om de tycker att ditt beteende förändras.

Maniska episoder

Vissa patienter med bipolär sjukdom kan hamna i en manisk fas. Detta kännetecknas av intensiv och snabbt förändrande tankeverksamhet, stark upprymdhet och överdriven fysisk aktivitet. Om detta inträffar är det viktigt att du kontakter din läkare, som troligen kommer att ändra din medicinering.

Tala om för läkaren om du har, eller tidigare har haft några medicinska problem särskilt om du har:

- glaukom med trång kammarvinkel (synnedsättning p.g.a. förhöjt tryck i ögat)
- epilepsi, tidigare krampkonvulsioner eller krampanfall
- svårigheter att kissa
- förstörad prostata
- sköldkörtelsjukdom
- bipolär sjukdom
- schizofreni
- allvarlig leversjukdom
- allvarlig hjärtsjukdom
- pylorusförträngning (förträngning i nedre magmunnen) och paralytisk ileus (blockerad tarm)
- diabetes, eftersom din diabetesbehandling kan behöva justeras.

Om du använder antidepressiva läkemedel som t.ex. SSRI-preparat (selektiva serotonin-återupptagshämmare) kan din läkare överväga att ändra dosen av ditt läkemedel (se även avsnitt 2 Andra läkemedel och X och avsnitt 3)

Äldre har ökad risk för vissa biverkningar som t.ex. yrsel när du reser dig upp vilket orsakas av blodtrycksfall (se även avsnitt 4, Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar yngre än 18 år för dessa behandlingar eftersom säkerhet och effekt för denna åldersgrupp inte har fastställts.

Andra läkemedel och X injektionsvätska, lösning

Vissa läkemedel kan påverka effekten av andra läkemedel och detta kan ibland orsaka allvarliga biverkningar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel som:

- MAO-hämmare, t.ex. fenelzin, iproniazid, isokarboxazid, nialamid eller tranylcypromin (används vid behandling av depression) eller selegilin (används vid behandling av Parkinsons sjukdom). Dessa ska inte tas samtidigt med X (se avsnitt 2 Ta inte X)
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin och fenylpropanolamin (dessa kan finnas i hostmedicin, näsdroppar och vissa bedövningsmedel)
- läkemedel mot högt blodtryck som till exempel kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem och verapamil), guanetidin, betanidin, klonidin, reserpin och metyldopa
- antikolinerga läkemedel såsom vissa läkemedel mot Parkinsons sjukdom och mag-tarmsjukdomar (t.ex. atropin, hyoscyamin)
- tioridazin (används vid behandling av schizofreni)
- tramadol (smärtlindrande medel)
- läkemedel mot svampinfektioner (t.ex. flukonazol, terbinafin, ketokonazol och itraconazol)
- lugnande medel (t.ex. barbiturater)
- antidepressiva medel (t.ex. SSRI-medlen fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin och bupropion)
- läkemedel mot vissa hjärtsjukdomar (t.ex. betablockerare och antiarytmika)
- cimetidine (används vid behandling av magsår)
- metylfenidat (används vid behandling av ADHD)
- ritonavir (används vid behandling av HIV)
- p-piller
- rifampicin (används vid behandling av infektioner)
- fenytoin och karbamazepin (används mot epilepsi)
- johannesört (*Hypericum perforatum*) – ett naturläkemedel som används mot depression
- sköldkörtelhormon.

Du ska också tala om för läkaren om du tar eller nyligen har tagit läkemedel som kan påverka hjärtrytmen, till exempel:

- läkemedel mot oregelbundna hjärtslag (t.ex. kinidin och sotalol)
- astemizol och terfenadin (används vid behandling av allergier och hösnuva)
- läkemedel som används vid behandling av psykiska sjukdomar (t.ex. pimozid och sertindol)
- cisaprid (används mot vissa typer av matsmältningsbesvär)
- halofantrin (används mot malaria)
- metadon (används mot smärta och avgiftning)
- diuretika (vätskedrivande läkemedel t.ex. furosemid).

Om du ska genomgå en operation och få allmän eller lokal bedövning ska du tala om för läkaren att du tar detta läkemedel.

På samma sätt ska du tala om för din tandläkare att du tar det här läkemedlet om du ska få lokalbedövning.

X med alkohol

Du bör inte dricka alkohol under behandling med X eftersom den lugnande effekten kan förstärkas.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Amitriptylin rekommenderas inte under graviditet, såvida inte läkaren anser det är absolut nödvändigt, och endast efter noggrann analys av risken och nyttan med behandlingen. Om du har tagit läkemedlet

under den senare delen av graviditeten kan det nyfödda barnet få utsättningssymtom (abstinenssymtom) som t.ex. oro/lättretlighet, muskelspänningar, darrningar, oregelbunden andning, svårighet att äta, högljudd gråt, svårighet att kissa och förstoppning.

Din läkare talar om för dig om du ska börja, fortsätta eller sluta att amma eller om du ska sluta använda läkemedlet. Detta efter att läkaren bedömt nyttan med behandling för dig.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel kan orsaka sömnhet och yrsel, särskilt i början av behandlingen. Du ska inte köra eller använda verktyg om detta inträffar.

X innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du ges X injektionsvätska, lösning

X injektionsvätska, lösning ges av läkare.

X kan tillsättas till en infusion eller injiceras i en stor muskel. Injektionsvätskan bereds med koksaltlösning 0,9 % och måste användas omedelbart.

Felaktigt given injektion (subkutan (under huden), paravenöst (utanför venen) eller intra-arteriellt (i en artär)) måste undvikas på grund av risk för omfattande vävnadsskada.

Dos och behandlingstid avgörs av läkaren baserat på sjukdomens svårighetsgrad och på ditt behandlingssvar. Injektionsvätskan ska främst användas för akut behandling. Efter 1-2 veckor ska den tablett eller kapselformen användas för fortsatt behandling. Den totala behandlingstiden fastställs av den behandlande läkaren efter den enskilda patientens behov. När depressionssymtomen minskat kommer behandling med amitriptylin fortsätta i upp till 6 månader.

Tala med din läkare om du upplever att effekten av X är för stark eller för svag.

När tillräcklig effekt uppnås ska lägsta möjlig dos användas. Vid behov kan det tillgängliga dosintervallet användas.

I början av behandlingen ska dosen höjas gradvis och när behandlingen avslutas måste den sänkas gradvis.

Rekommenderad dos är:

Saroten injektionsvätska, lösning används till patienter inlagda på sjukhus, särskilt för inledande behandling av depressionssjukdomar. Vanligtvis tillsätts X till en infusionsvätska.

Dygnsdosen är i allmänhet mellan 1 och 3 ampuller à 2 ml (motsvarande 50-150 mg amitriptylinhydroklorid/dag). Om en dosökning är nödvändig ska denna ske stegvis inom 3 till 7 dagar.

Efter ungefär 1 till 2 veckor kan en stegvis minskning åtföljt av ett byte till tablett eller kapselform för fortsatt behandling påbörjas.

Såvida inte annat ordinerats får vuxna patienter 1 ampull Saroten à 2 ml (50 mg amitriptylinhydroklorid) i 250 till 500 ml koksaltlösning 0,9 % under 2-3 timmar som ett dropp under samtidig övervakning av blodtryck och EKG.

X kan även injiceras i en stor muskel (intramuskulär injektion). Såvida inte annat ordinerats får vuxna en halv ampull upp till 2 ampuller (1-4 ml injektionsvätska, lösning, motsvarande 25-100 mg

amitriptylinhydroklorid/dag) uppdelat på flera enstaka injektioner på högst 25 mg amitriptylinhydroklorid.

Äldre patienter(över 65 år) och patienter med hjärt-kärlsjukdom

Ofta räcker en avsevärt lägre dos till äldre och ofta ger halva dygnsdosen ett tillfredsställande behandlingssvar. Doser över 100 mg ska användas med försiktighet och din läkare kan välja att hålla dig under noggrannare uppsikt.

Patienter med särskild risk

En dosminskning rekommenderas till försvagade patienter med nedsatt hjärn- eller hjärtfunktion samt patienter med dålig cirkulation, andningsproblem, nedsatt leverfunktion eller kronisk njursvikt.

Patienter som man vet är ”långsamma metaboliserare” får vanligtvis lägre doser. Läkaren kan ta blodprover för att bestämma koncentrationen av detta läkemedel i blodet (se även avsnitt 2).

Användning för barn och ungdomar

X ska inte ges till barn eller ungdomar.

Om du har fått för stor mängd av X

Kontakta omedelbart läkare. Gör detta även om du inte känner obehag eller uppvisar tecken på förgiftning.

Symtom på överdosering omfattar:

- stora pupiller
- snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svårigheter att kissa
- muntorrhet och torr tunga
- stopp i tarmen (förstoppning)
- krampanfall
- feber
- oro eller fysisk rastlöshet
- förvirring
- hallucinationer
- okontrollerade rörelser
- lågt blodtryck, svag puls, blekhet
- andningssvårigheter
- blåaktig missfärgning av huden
- minskad hjärtfrekvens
- dåsighet
- medvetlöshet som kan övergå i koma
- koma
- olika hjärtsymtom som t.ex. hjärtrymbrubbning (AV-block), hjärtsvikt, lågt blodtryck, kardiogen chock (hjärtat pumpar inte runt tillräckligt med blod), metabol acidosis (för lågt pH-värde i blodet), för låga nivåer av kalium i blodet.

Om X glöms

Avtala en ny tid för en injektion med din läkare.

Att avbryta behandling med Saroten injektionsvätska, lösning

Din läkare kommer att avgöra när och hur du ska avsluta din behandling för att undvika obehagliga symtom som kan uppträda vid ett tvärt avbrott (t.ex. huvudvärk, sjukdomskänsla, sömnlöshet och lättretlighet).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du får något av följande symtom ska du omedelbart uppsöka läkare:

- Återkommande dimsyn, regnbågssyn och ögonsmärta. Dina ögon ska omedelbart undersökas innan behandling med detta läkemedel kan fortsätta. Detta kan vara tecken på akut glaukom. Mycket sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare.
- Ett problem med hjärtat som kallas ”förlängt QT-intervall (vilket kan ses på ditt elektrokardiogram (EKG)). Vanlig biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare.
- Svår förstoppning, svullen mage, feber och kräkningar. Dessa symtom kan bero på att delar av tarmens muskulatur slutar fungera. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.
- Gulfärgad hud eller gulfärgade ögonvitor (gulsot). Din lever kan vara påverkad. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.
- Blåmärken, blödning, blekhet eller ihållande halsont och feber. Dessa symtom kan vara de första tecknen på påverkan på blod eller benmärg. Effekter på blodet kan vara minskat antal röda blodkroppar (som transporterar syre i kroppen), vita blodkroppar (som bekämpar infektioner) och blodplättar (som hjälper blodet att levera sig). Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.

Själv mordstankar eller själv mordsbeteende. Sällsynt biverkning, kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare.

Biverkningar som anges nedan har rapporterats med följande frekvenser:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- sömnhet/dåsighet
- skakningar i händerna eller i andra kroppsdelar
- yrsel
- huvudvärk
- oregelbundna, kraftiga eller snabba hjärtslag
- yrsel på grund av blodtrycksfall när du reser dig upp (ortostatisk hypotoni)
- muntorrhet
- förstoppning
- illamående
- kraftig svettning
- viktökning
- sluddrigt eller långsamt tal
- aggression
- nästäppa.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- förvirring
- sexuella förändringar (nedsatt sexualdrift, problem med erektion)
- uppmärksamhetsstörning
- smakförändringar
- domningar och stickningar i armar och ben
- koordinationssvårigheter
- stora pupiller

- hjärtrytmrubbning (AV-block)
- utmattning
- låg natriumhalt i blodet
- oro eller fysisk rastlöshet
- olika problem med urinvägarna
- törst.

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare

- upphetsning, oro, sömnsvårigheter, mardrömmar
- kramper
- tinnitus (ringningar i öronen)
- högt blodtryck
- diarré, kräkningar
- hudutslag, nässelutslag (nässelfeber), svullnad i ansikte och tunga
- svårigheter att kissa
- ökad produktion av bröstmjölk eller utsöndring av bröstmjölk (utan att amning pågår)
- förhöjt tryck i ögat, återkommande dimsyn, regnbågssyn och ögonsmärta
- yrsel och svimning
- förvärrad hjärtsvikt
- nedsatt leverfunktion (t.ex. kolestatisk leversjukdom).

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare

- minskad aptit
- delirium, som är ett tillstånd med t.ex. sänkt medvetenhet, förvirring eller verklighetsförlust (hos äldre patienter), eller hallucinationer (särskilt hos patienter med psykos)
- onormal hjärtrytm eller oregelbundna hjärtslag
- svullnad i salivkörtlarna
- håravfall
- ökad känslighet för solljus
- bröstkörtelförstoring hos män
- feber
- viktninskning
- avvikande leverfunktionsvärden

Mycket sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare

- hjärtmuskelsjukdom
- känsla av inre rastlöshet och ett starkt behov av att vara i konstant rörelse
- ett tillstånd som kallas för perifer nervsjukdom, och som innebär t.ex. domningar och stickningar i benen och fötterna, beröringskänslighet eller försämring av känseln
- akut förhöjt tryck i ögat
- särskilda former av onormal hjärtrytm (så kallad torsades de pointers)
- allergisk inflammation i lungblåsor och i lungvävnad

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

- minskad aptit
- höjning eller sänkning av blodsocker
- paranoia (vanföreställningar)
- rörelsesjukdomar (ofrivilliga rörelser eller minskade rörelser)
- hjärtmuskelinflammation p.g.a. överkänslighetsreaktion
- inflammation i levern
- blodvallningar
- reaktioner vid injektionsstället.

En ökad risk för benfrakturer har observerats hos patienter som tar denna typ av läkemedel.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.*** Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur X injektionsvätska, lösning ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och ampullen. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

[Kompletteras nationellt]

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är amitriptylinhydroklorid.

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt].

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel ändrades senast <{MM/ÅÅÅÅ}><{månad ÅÅÅÅ}>.

[Kompletteras nationellt]