

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amitriptylin Slovakofarma 25 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25 mg amitriptylinu (ve formě amitriptylin-hydrochloridu).

Pomocná látka se známým účinkem: Jedna potahovaná tableta obsahuje 161,5 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: Žluté kulaté bikonvexní potahované tablety, průměr tablet 9,1 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amitriptylin Slovakofarma je indikován k:

- léčbě velké deprese u dospělých;
- léčbě neuropatické bolesti u dospělých;
- profylaktické léčbě chronické tenzní bolesti hlavy u dospělých (CTTH);
- profylaktické léčbě migrény u dospělých;
- léčbě noční enurézy u dětí od 6 let po vyloučení organické patologie, včetně spiny bifidy a s tím souvisejících poruch, pokud se nedosáhlo žádné odpovědi na všechny ostatní nemedikamentózní i medikamentózní terapie, včetně spasmolytik a látek příbuzných vazopresinu. Tento léčivý přípravek smí předepsat jen lékař se zkušenostmi s léčbou perzistující enurézy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Velká depresivní porucha

Léčba se musí zahájit nízkými dávkami, které se postupně zvyšují za pečlivého monitorování klinické odpovědi a všech důkazů nesnášenlivosti.

Dospělí

Zahajovací dávka je 25 mg dvakrát denně (50 mg denně). V případě potřeby se dávka může postupně zvyšovat o 25 mg obden až do dávky 150 mg denně, rozdělené do dvou dávek.

Udržovací dávka je stejná jako nejnižší účinná dávka.

Starší pacienti nad 65 let a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním:

Zahajovací dávka je 25 mg denně.

Denní dávka se může zvýšit až na 100-150 mg rozdělených do dvou dávek podle individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti.

Denní dávky nad 100 mg se musí užívat s opatrností.

Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka.

Pediatrická populace

Amitriptylin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože dlouhodobá bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny (viz bod 4.4).

Délka léčby

Antidepresivní účinek nastupuje obvykle během 2-4 týdnů. Léčba antidepresivy je symptomatická, a proto musí trvat přiměřeně dlouho, obvykle až 6 měsíců po zotavení, aby se zamezilo relapsu.

Neuropatická bolest, profylaktická léčba chronické tenzní bolesti hlavy a profylaktická léčba migrény u dospělých

Pacienti musí být titrováni individuálně na dávku poskytující dostatečnou analgezii s přijatelnými nežádoucími účinky. Obecně by se měla použít nejnižší účinná dávka po nejkratší dobu potřebnou k léčení symptomů.

Dospělí

Doporučené dávky jsou 25-75 mg denně večer. Dávky nad 100 mg musí být používány s opatrností.

Zahajovací dávka má být 25 mg večer. Dávky se mohou každých 3-7 dnů zvyšovat o 25 mg podle tolerance.

Dávku je možno užívat jednou denně nebo ji rozdělit do dvou dávek. Jednotlivé dávky nad 75 mg se nedoporučují.

Analgetický efekt obvykle nastupuje po 2-4 týdnech podávání.

Starší pacienti (nad 65 let a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním):

Doporučená zahajovací dávka je 25 mg večer.

Dávky nad 75 mg se musí užívat s opatrností.

Obecně se doporučuje léčbu zahájit dávkou při dolní hranici rozmezí doporučovaného pro dospělé. Dávka se může zvýšit podle individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti.

Pediatrická populace

Amitriptylin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože jeho bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny.(viz bod 4.4).

Délka léčby

Neuropatická bolest

Léčba je symptomatická, a měla by proto trvat přiměřeně dlouho. U mnoha pacientů to může být až několik let. Doporučuje se pravidelně hodnotit, zda pokračování léčby je pro daného pacienta stále vhodné.

Profylaktická léčba tenzní bolesti hlavy a profylaktická léčba migrény u dospělých

Léčba musí trvat přiměřeně dlouho. Doporučuje se pravidelné přehodnocení, aby se potvrdilo, zda je pokračování léčby pro pacienta stále vhodné.

Enuresis nocturna

Pediatrická populace

Doporučené dávky pro:

- děti ve věku 6 až 10 let: 10-20 mg. Pro tuto věkovou skupinu musí být použita vhodnější léková forma.
- děti ve věku 11 let a starší: 25-50 mg denně.

Dávka se musí zvyšovat postupně.

Dávka se podává 1-1½ hodiny před spaním.

Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.

Maximální doba léčby nemá přesáhnout 3 měsíce.

Pokud jsou zapotřebí opakované kúry amitriptylinu, je třeba lékařskou kontrolu provádět každé 3 měsíce.

Při ukončení léčby se amitriptylin musí vysazovat postupně.

Zvláštní populace

Snížená funkce ledvin

Pacientům se selháním ledvin se tento léčivý přípravek může dávat v obvyklých dávkách.

Snížená funkce jater

Doporučuje se pečlivé dávkování, a pokud je to možné, stanovení hladin v séru.

Inhibitory CYP2D6 cytochromu P450

Pokud se k léčbě amitriptylinem přidává silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin), má se v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvážit snížení dávky amitriptylinu (viz bod 4.5).

Známi pomalí metabolizátoři CYP2D6 nebo CYP2C19

Tito pacienti mohou mít vyšší koncentrace amitriptylinu a jeho aktivního metabolitu nortriptylinu v plazmě. Mělo by se zvážit 50% snížení doporučené zahajovací dávky.

Způsob podání

Přípravek Amitriptylin Slovakofarma je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí zapít vodou.

Ukončení léčby

Při ukončování terapie je třeba lék vysazovat postupně v průběhu několika týdnů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nedávno prodělaný infarkt myokardu. Srdeční blok jakéhokoliv stupně nebo poruchy srdečního rytmu a insuficience koronárních arterií.

Souběžná léčba inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikována (viz bod 4.5).

Současné podávání amitriptylinu a IMAO může vyvolat serotoninový syndrom (kombinace symptomů, které mohou zahrnovat agitovanost, zmatenost, třes, myoklonii a hypertermii).

Léčba amitriptylinem smí být zahájena 14 dnů po vysazení ireverzibilních neselektivních IMAO a minimálně jeden den po vysazení reverzibilního moklobemidu. Léčba IMAO smí být zahájena 14 dnů po vysazení amitriptylinu.

Závažné onemocnění jater.

U dětí do 6 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U vysokých dávek je pravděpodobný výskyt srdečních arytmií a těžké hypotenze. Může k nim dojít i u pacientů s preexistujícím srdečním onemocněním užívajících normální dávky.

Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a arytmiie. Opatrnosti je třeba u pacientů s významnou bradykardií, pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním nebo u pacientů užívajících současně léky prodlužující QT interval. Je známo, že poruchy elektrolytů (hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnezemie) zvyšují riziko arytmiie.

Anestetika podávaná během terapie tri/tetracyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko arytmií a hypotenze. Je-li to možné, tento léčivý přípravek několik dní před operací vysadte. Je-li nevyhnutelný urgentní zákrok, anesteziolog musí být informován o tom, že pacient je léčen tímto přípravkem.

Velké opatrnosti je třeba v případě podávání amitriptylinu pacientům s hypertyreózou nebo pacientům užívajícím léky na štítnou žlázu, protože může dojít k srdečním arytmiím.

Zejména starší pacienti jsou náchylní k ortostatické hypotenzii.

Tento léčivý přípravek se musí používat s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami, retencí moči, hypertrofií prostaty, hypertyreózou, paranoidní symptomatologií a pokročilým onemocněním jater nebo kardiovaskulárním onemocněním, stenózou pyloru a paralytickým ileem.

U pacientů se vzácně se vyskytující mělkou přední oční komorou a úzkým komorovým úhlem mohou být vlivem dilatace pupily vyprovokovány ataky akutního glaukomu.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představitosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a

neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

U maniodepresivních pacientů může dojít k přesmyku do manické fáze; pokud se pacient do manické fáze dostane, amitriptylin se musí vysadit.

Stejně jako jiné psychotropní látky, i amitriptylin může modifikovat odpovědi inzulinu a glukózy, což může vyvolat potřebu úpravy antidiabetické terapie u diabetických pacientů; rovnováhu glukózy u pacienta může kromě toho ovlivnit i samo depresivní onemocnění.

Při podání tricyklických antidepresiv s anticholinergiky nebo neuroleptiky byla hlášena hyperpyrexie, zejména za teplého počasí.

Náhlé vysazení dlouhodobé terapie může vyvolat abstinenci symptomy, například bolest hlavy, malátnost, insomni a podrážděnost.

U pacientů dostávajících SSRI se amitriptylin musí používat s opatrností (viz body 4.2 a 4.5).

Enuresis nocturna

Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.

Amitriptylin podávaný kvůli enuréze se nesmí kombinovat s anticholinergiky.

Sebevražedné myšlenky a chování při léčbě antidepresivy se mohou vyskytnout i v časných fázích léčby jiných poruch než deprese. Při léčbě pacientů s enurézou je proto třeba dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresí.

Serotoninový syndrom

Souběžné podávání amitriptylinu s buprenorfinem může vést k serotoninovému syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.5).

Pokud je souběžná léčba klinicky opodstatněná, doporučuje se pacienta pečlivě sledovat, a to zejména při zahájení léčby a zvýšení dávky.

Symptomy serotoninového syndromu mohou zahrnovat změny duševního stavu, autonomní nestabilitu, neuromuskulární abnormality a/nebo gastrointestinální symptomy.

V případě podezření na serotoninový syndrom je třeba v závislosti na závažnosti symptomů zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby.

Závažné kožní reakce

V souvislosti s léčbou amitriptylinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální. Většina těchto reakcí se objevila během 2 až 6 týdnů.

Při předepisování mají být pacienti poučeni o známkách a příznacích a mají být pečlivě sledováni, zda u nich nedochází ke kožním reakcím.

Pokud se objeví známky a příznaky naznačující tyto reakce, přípravek Amitriptylin Slovakofarma má být okamžitě vysazen, léčba přípravkem Amitriptylin Slovakofarma nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu zahájena a má být zvážena alternativní léčba (podle potřeby).

Pediatrická populace

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících ve vztahu k růstu, dospívání a kognitivnímu a behaviorálnímu vývoji nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

Pomocné látky

Tablety obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Potenciál amitriptylinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky

Kontraindikované kombinace

IMAO (neselektivní a selektivní A (moklobemid) a B (selegilin)) – riziko „serotoninového syndromu“ (viz bod 4.3).

Nedoporučené kombinace

Sympatomimetika: Amitriptylin může potencovat kardiovaskulární účinky adrenalinu, efedrinu, isoprenalinu, noradrenalinu, fenylefrinu a fenylopropanolaminu (obsažených například v lokálních i celkových anestetikách a přípravcích určených k dekonesci nosní sliznice).

Adrenergní blokátory neuronů: Tricyklická antidepresiva mohou působit proti antihypertenzním účinkům centrálně působících antihypertenziv, například guanethidinu, betanidinu, reserpinu, klonidinu a methyldopy. Při léčbě tricyklickými antidepresivy se doporučuje revidovat veškerou antihypertenzní terapii.

Anticholinergika: Tricyklická antidepresiva mohou potencovat účinky anticholinergik na oči, centrální nervový systém, střeva a močový měchýř; kvůli zvýšenému riziku paralytického ileu, hyperpyrexie apod. je třeba se vyhnout jejich současnému podávání.

Léčiva prodlužující QT interval včetně antiarytmik, například chinidinu, antihistaminik astemizolu a terfenadinu, některých antipsychotik (zejména pimozidu a sertindolu), cisapridu, halofantrinu a sotalolu mohou při používání společně s tricyklickými antidepresivy zvýšit pravděpodobnost komorových arytmií. Při současném podávání amitriptylinu a methadonu buďte opatrní kvůli možnosti aditivního účinku na interval QT a zvýšení rizika závažných kardiovaskulárních účinků.

Opatrnost se rovněž doporučuje u společného podávání amitriptylinu a diuretik vyvolávajících hypokalemii (např. furosemid).

Thioridazin: Je třeba se vyhnout společnému podávání amitriptylinu a thioridazinu (substrát CYP2D6) kvůli inhibici metabolismu thioridazinu a následně zvýšenému riziku srdečních nežádoucích účinků.

Tramadol: Současné užití tramadolu (substrát CYP2D6) a tricyklických antidepresiv (TCA), například amitriptylinu, zvyšuje riziko epileptických záchvatů a serotoninového syndromu. Tato kombinace může kromě toho inhibovat metabolismus tramadolu na aktivní metabolit, a tak zvyšovat koncentraci tramadolu, která by mohla vyvolat opioidní toxicitu.

Antifungální přípravky, například flukonazol a terbinafin, zvyšují koncentrace tricyklických antidepresiv v séru a doprovodnou toxicitu. Vyskytly se synkopy a torsade de pointes.

Kombinace vyžadující opatrnost

Látky tlumící CNS: Amitriptylin může zvýšit sedativní účinky alkoholu, barbiturátů a dalších látek tlumících CNS.

Buprenorfin: Současné užití buprenorfinu s tricyklickými antidepresivy (TCA), jako je amitriptylin, může vést ke vzniku serotoninového syndromu, což je potenciálně život ohrožující onemocnění (viz bod 4.4).

Potenciál ostatních léčivých přípravků ovlivnit amitriptylin

Tricyklická antidepresiva (TCA) včetně amitriptylinu jsou primárně metabolizována izoenzymy CYP2D6 a CYP2C19 jaterního cytochromu P450. Tyto enzymy jsou v populaci polymorfni. Do metabolismu amitriptylinu jsou zapojeny i další isoenzymy - CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9.

Inhibitory CYP2D6: Isoenzym CYP2D6 může být inhibován řadou léčiv, například neuroleptiky, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, beta blokátory a antiarytmiky. Jako příklad silných inhibitorů CYP2D6 lze uvést bupropion, fluoxetin, paroxetin a chinidin. Tato léčiva mohou vyvolat značné snížení metabolismu TCA a výrazné zvýšení koncentrací v plazmě. V případech, kdy se má TCA podávat společně s jiným přípravkem, který je známým silným inhibitorem CYP2D6, by se mělo zvážit monitorování hladin TCA v plazmě. Možná bude zapotřebí upravit dávku amitriptylinu (viz bod 4.2). Opatrnost se doporučuje v případě současného podávání amitriptylinu s duloxetinem, středně silným inhibitorem CYP2D6.

Ostatní inhibitory cytochromu P450: cimetidin, methylfenidát a blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil) mohou zvýšit hladiny tricyklických antidepresiv v plazmě a doprovodnou toxicitu. U antifungálních látek, například flukonazolu (inhibitoru CYP2C9) a terbinafinu (inhibitoru CYP2D6), bylo zjištěno, že zvyšují hladiny amitriptylinu a nortriptylinu v séru.

Isoenzymy CYP3A4 a CYP1A2 metabolizují amitriptylin v menší míře. Bylo však prokázáno, že fluvoxamin (silný inhibitor CYP1A2) zvyšuje koncentrace amitriptylinu v plazmě. Této kombinaci je třeba se vyhnout. Klinicky relevantní interakce lze očekávat u současného používání amitriptylinu a silných inhibitorů CYP3A4, například ketokonazolu, itraconazolu a ritonaviru.

Tricyklická antidepresiva a neuroleptika vzájemně inhibují svůj metabolismus, což může vést ke snížení prahu křečí a k záchvatům. Úprava dávkování těchto přípravků může být potřebná.

Induktory cytochromu P450: perorální antikoncepce, rifampicin, fenytoin, barbituráty, karbamazepin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mohou zvýšit metabolismus tricyklických antidepresiv a vyústit ve snížené hladiny tricyklických antidepresiv a menší antidepresivní odpověď.

V přítomnosti ethanolu byly zvýšeny volné koncentrace amitriptylinu v plazmě a koncentrace nortriptylinu.

Natrium-valproát a valpromid mohou zvyšovat plazmatické koncentrace amitriptylinu. Je proto doporučeno klinické monitorování.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

U amitriptylinu jsou k dispozici jen omezené klinické údaje ve vztahu k těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud není nezbytně nutný, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Při chronickém užívání a při podání v závěrečných týdnech těhotenství se u novorozence mohou objevit abstinenční příznaky. Mohou zahrnovat podrážděnost, hypertonii, třes, nepravidelné dýchání, špatný příjem potravy, hlasitý pláč a možné anticholinergní účinky (retence moči, zácpa).

Kojení

Amitriptylin a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka (v množství odpovídajícím 0,6-1 % dávky užití matkou). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit terapii tímto léčivým přípravkem.

Plodnost

Amitriptylin snížil četnost březosti u potkanů (viz bod 5.3).
Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku amitriptylinu na fertilitu u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amitriptylin je sedativum.

Pacienti, kterým je předepsána psychotropní medikace, mohou očekávat určité zhoršení obecné pozornosti a koncentrace a mají být upozorněni na možné problémy s řízením a obsluhou strojů. Tyto nežádoucí účinky mohou být zesíleny současným užitím alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Amitriptylin může vyvolat nežádoucí účinky podobné jako u ostatních tricyklických antidepresiv. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků, například bolest hlavy, třes, narušení pozornosti, zácpa a snížené libido, mohou být také symptomy deprese a po zlepšení depresivního stavu se obvykle zmírní.

Souhrn bezpečnostního profilu:

V souvislosti s léčbou amitriptylinem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) včetně lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (viz bod 4.4)

V níže uvedeném seznamu se používá následující konvence:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA / preferovaný termín;

velmi časté (> 1/10);

časté (> 1/100 až < 1/10);

méně časté (> 1/1 000 až < 1/100);

vzácné (> 1/10 000 až < 1/1 000);

velmi vzácné (< 1/10 000);

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Útlum kostní dřene, agranulocytóza, leukopenie, eozinofilie, trombocytopenie
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyponatremie
	Vzácné	Snížená chuť k jídlu
	Není známo	Anorexie, zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Agresivita
	Časté	Zmatenost, snížení libida, agitovanost
	Méně časté	Hypománie, mánie, anxieta, insomnie, noční můry
	Vzácné	Delirium (u starších pacientů), halucinace Sebevražedné myšlenky nebo chování*
	Není známo	Paranoia
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Somnolence, třes, závratě, bolest hlavy, ospalost, porucha řeči (dysartrie)
	Časté	Porucha pozornosti, dysgeuzie, parestezie, ataxie
	Méně časté	Konvulze
	Velmi vzácné	Akatizie, polyneuropatie
	Není známo	Extrapyramidové poruchy
Poruchy oka	Velmi časté	Porucha akomodace
	Časté	Mydriáza
	Velmi vzácné	Akutní glaukom
	Není známo	Suché oko
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus
Srdeční poruchy	Velmi časté	Palpitace, tachykardie
	Časté	Atrioventrikulární blok, blokáda Tawarova raménka

	Méně časté	Kolapsové stavy, zhoršení srdečního selhání
	Vzácné	Arytmie
	Velmi vzácné	Kardiomyopatie, torsades de pointes
	Není známo	Hypersezitivní myokarditida
Cévní poruchy	Velmi časté	Ortostatická hypotenze
	Méně časté	Hypertenze
	Není známo	Hypertermie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Nazální kongesce
	Velmi vzácné	Alergický zánět alveolů a plicní tkáň, respektive (alveolitida, Löfflerův syndrom)
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Sucho v ústech, zácpa, nauzea
	Méně časté	Průjem, zvracení, edém jazyka
	Vzácné	Zvětšení slinné žlázy, paralytický ileus
Poruchy jater a žlučových cest	Méně časté	Porucha funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění)
	Vzácné	Žloutenka
	Není známo	Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Velmi časté	Hyperhidróza
	Méně časté	Exantém, kopřivka, otok obličeje
	Vzácné	Alopecie, fotosenzitivní reakce
	Není známo	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Poruchy močení
	Méně časté	Retence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Časté	Erektální dysfunkce
	Méně časté	Galaktorea
	Vzácné	Gynekomastie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Únava, pocit žízně
	Vzácné	Pyrexie
Vyšetření	Velmi časté	Zvýšení tělesné hmotnosti
	Časté	Abnormální EKG, prodloužení QT na EKG, prodloužení

		komplexu QRS na EKG
	Méně časté	Zvýšení nitroočního tlaku
	Vzácné	Snížení tělesné hmotnosti Abnormality v testech jaterních funkcí, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení transamináz

*Během léčby amitriptylinem nebo těsně po jejím skončení byly hlášeny případy sebevraždných myšlenek nebo chování (viz bod 4.4).

Epidemiologické studie, především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše, ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají SSRI a TCA. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Anticholinergní symptomy: Mydriáza, tachykardie, retence moči, suché sliznice, snížená motilita střev. Konvulze. Horečka. Náhlý útlum CNS. Stav sníženého vědomí s progresí do kómatu. Respirační deprese.

Srdeční symptomy: Arytmie (komorové tachyarytmie, torsade de pointes, komorové fibrilace). EKG charakteristicky ukazuje prodloužený interval PR, rozšíření komplexu QRS, prodloužení QT, zploštění nebo inverzi T vlny, depresi úseku ST a různé stupně srdečního bloku s progresí do srdeční zástavy. Rozšíření komplexu QRS obvykle dobře koreluje se závažností toxicity po akutním předávkování. Srdeční selhání, hypotenze, kardiogenní šok. Metabolická acidóza, hypokalemie, hyponatremie. Z postmarketingového sledování a literatury byly hlášeny případy odmaskování Brugada syndromu a Brugada EKG vzorce (BEP) při předávkování amitriptylinem.

Požítí 750 mg nebo většího množství dospělým člověkem může mít za následek těžkou toxicitu. Účinky při předávkování budou potencovány současným požitím alkoholu a ostatních psychotropních látek. Reakce na předávkování je značně individuálně variabilní.

Předávkování amitriptylinem u dětí může mít závažné následky. Děti jsou náchylné zejména ke kómatu, kardiotoxicitě, respirační depresi, epileptickým záchvatům, hyponatremii, letargii, sinusové tachykardii, ospalosti, nauze, zvracení a hyperglykemií.

Po probuzení se mohou vyskytnout zmatenost, agitovanost, halucinace a ataxie.

Léčba

1. Hospitalizace (jednotka intenzivní péče), je-li vyžadováno. Léčba je symptomatická a podpůrná.
2. Posouzení a potřebná léčba „ABC“ (airway, breathing and circulation, dýchací cesty, dýchání a oběh). Zajištění i. v. přístupu. Pečlivé monitorování i ve zdánlivě nekomplikovaných případech.
3. Prověřte klinické příznaky. Kontrola urey a elektrolytů – zjišťování nízké hladiny draslíku a monitorování vylučování moči. Kontrola plynů v arteriální krvi – zjišťování acidózy. Proveďte elektrokardiografii – zjišťování hodnoty QRS > 0,16 sekund.
4. Ve smíšeném předávkování nedávejte flumazenil ke zrušení toxicity benzodiazepinů.
5. Výplach žaludku zvažujte jen do jedné hodiny od potenciálně fatálního předávkování.
6. Podejte 50 g medicijního uhlí do jedné hodiny od požití.
7. V případě potřeby udržujte průchodnost dýchacích cest intubací. K prevenci možné zástavy dechu se doporučuje použít respirátor. Kontinuální monitorování srdečních funkcí pomocí EKG po dobu 3-5 dnů. Léčba následujících stavů bude posuzována případ od případu:
 - Široké QRS intervaly, srdeční selhání a ventrikulární arytmie
 - Oběhové selhání
 - Hypotenze
 - Hypertermie
 - Konvulze
 - Metabolická acidóza.
8. Neklid a konvulze je možno léčit diazepamem.
9. Pacienti se známky toxicity mají být monitorováni nejméně 12 hodin.
10. Monitorování rhabdomyolýzy, pokud je pacient v bezvědomí po značně dlouhou dobu.
11. Vzhledem k tomu, že předávkování je často záměrné, pacienti se mohou pokusit o sebevraždu jinými prostředky během zotavovací fáze. U této skupiny přípravků došlo k úmrtím úmyslným nebo náhodným předávkováním.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva – neselektivní inhibitor zpětného vychytávání monoaminů (tricyklické antidepresivum).

ATC kód: N06AA09

Mechanismus účinku

Amitriptylin je tricyklické antidepresivum a analgetikum. Má výrazné anticholinergní a sedativní vlastnosti. Zabraňuje zpětnému vychytávání, a tak inaktivaci noradrenalinu a serotoninu v nervových ukončeních. Prevence zpětného vychytávání těchto monoaminových neurotransmiterů potencuje jejich účinek v mozku. To pravděpodobně souvisí s antidepresivním působením.

Mechanismus účinku zahrnuje také blokování iontových kanálů pro sodík, draslík a NMDA na centrální úrovni i na úrovni míchy. Působení noradrenalinu, sodíku a NMDA jsou známé mechanismy zapojené v léčbě neuropatické bolesti, profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy a profylaxe migrény. Působení amitriptylinu na snížení bolesti není spojeno s jeho antidepresivními vlastnostmi.

Tricyklická antidepresiva mají různě silnou afinitu k muskarinovým a histaminovým H_1 receptorům.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu byla prokázána v léčbě následujících indikací u dospělých:

- velká depresivní porucha;
- neuropatická bolest;
- profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy;
- profylaxe migrény.

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu byla prokázána v léčbě noční enurézy u dětí od 6 let (viz bod 4.1).

Doporučené dávky jsou uvedeny v bodu 4.2. U pouze hospitalizovaných pacientů s těžkou depresí byly použity dávky až 200 mg denně a příležitostně až 300 mg denně.

Antidepresivní a analgetický účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech, sedativní působení není opožděno.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Potahované tablety

Po perorálním podání tablet je maximálních sérových hladin dosaženo asi za 4 hodiny.

($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ hodin; rozsah 1,93-7,98 hodin). Po perorálním podání 50 mg je střední hodnota $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; rozsah 10,85-45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; rozsah 39,06-164,52 nmol/l). Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; rozsah 0,219-0,756).

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ($Vd)_\beta$ odhadnutý po intravenózním podání je $1\,221 \pm 280$ l; rozsah 769-1 702 l (16 ± 3 l/kg).

Vazba na plazmatické proteiny je asi 95 %.

Amitriptylin a jeho hlavní metabolit nortriptylin procházejí placentární bariérou.

U kojících matek se amitriptylin a nortriptylin v malém množství vylučují do mateřského mléka. Poměr koncentrace v mléce ke koncentraci v plazmě žen je asi 1:1. Odhadovaná denní expozice kojence (amitriptylin + nortriptylin) tvoří průměrně 2 % odpovídajících dávek amitriptylinu v přepočtu na hmotnost matky (v mg/kg) (viz bod 4.6).

Biotransformace

Metabolismus amitriptylinu *in vitro* probíhá hlavně demethylací (CYP2C19, CYP3A4) a hydroxyací (CYP2D6), následovanými konjugací s kyselinou glukuronovou. Dále se zapojují i izoenzymy CYP1A2 a CYP2C9. Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem. Hlavním aktivním metabolitem je sekundární amin, nortriptylin.

Nortriptylin je silnější inhibitor vychytávání noradrenalinu než serotoninu, zatímco amitriptylin inhibuje vychytávání noradrenalinu i serotoninu stejně dobře. Další metabolity, například cis- a trans-10-hydroxyamitriptylin a cis- a trans-10-hydroxynortriptylin mají stejný profil jako nortriptylin, ale značně slabší. Demethylnortriptylin a amitriptylin-N-oxid se v plazmě vyskytují jen v nepatrném množství; druhá jmenovaná látka je prakticky inaktivní. Všechny metabolity jsou méně anticholinergní než amitriptylin a nortriptylin. V plazmě co do množství převažuje 10-hydroxynortriptylin, ale většina metabolitů je konjugována.

Eliminace

Eliminační poločas ($t_{1/2}$) amitriptylinu po perorálním podání je asi 25 hodin ($24,65 \pm 6,31$ hodin; rozsah 16,49-40,36 hodin). Střední systémová clearance (Cl_s) je $39,24 \pm 10,18$ l/h, rozsah 24,53-53,73 l/h.

Vylučování probíhá hlavně močí. Renální eliminace nezměněného amitriptylinu je nevýznamná (asi 2 %).

Ustálené koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plazmě se u většiny pacientů dosahuje do týdne. Při léčbě konvenčními tabletami podávanými 3krát denně je plazmatická koncentrace ve stabilním stavu po celých 24 hodin tvořena přibližně stejnými podíly amitriptylinu a nortriptylinu.

Starší pacienti

U starších pacientů byly prokázány delší poločasy a snížená perorální (Cl_o) clearance vlivem snížené rychlosti metabolismu.

Snížená funkce jater

Poškození jater může snížit jaterní extrakci, což může mít za následek vyšší hladiny v plazmě. Při určování dávek je u těchto pacientů zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.2).

Snížená funkce ledvin

Selhání ledvin nemá vliv na kinetiku.

Polymorfismus

Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem (CYP2D6 a CYP2C19) (viz bod 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plazmě se u jednotlivých pacientů značně liší a nebyla zjištěna žádná jednoduchá korelace s terapeutickou odpovědí.

Terapeutické koncentrace v plazmě u velké deprese se pohybují kolem 80-200 ng/ml (\approx 280-700 nmol/l) (pro amitriptylin + nortriptylin). Hladiny nad 300-400 ng/ml jsou spojeny se zvýšeným rizikem poruch srdečního vedení ve smyslu prodloužení komplexu QRS nebo AV bloku.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Amitriptylin v horním mikromolárním rozsahu terapeutických koncentrací v plazmě inhiboval iontové kanály odpovědné za repolarizaci srdce (hERG kanály). Amitriptylin proto může zvýšit riziko srdeční arytmie (viz bod 4.4).

Genotoxický potenciál amitriptylinu byl zkoumán v různých studiích *in vitro* a *in vivo*. Přestože tyto výzkumy došly k částečně si protirečícím výsledkům, nelze vyloučit zejména potenciál indukovat chromozomové aberace. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly prováděny.

V reprodukčních studiích nebyly pozorovány teratogenní účinky u myší, potkanů ani králíků, když byl amitriptylin podáván perorálně v dávkách 2-40 mg/kg/den (až 13krát více než maximální doporučená dávka amitriptylinu pro člověka 150 mg/den nebo 3 mg/kg/den u pacienta o hmotnosti 50 kg). Literární údaje však uvádějí riziko malformací a zpoždění osifikace u myší, křečků, potkanů a králíků při dávkách přesahující 9-33násobně maximální doporučenou dávku. Mohlo to mít spojitost s účinkem na fertilitu potkanů, konkrétně na nižší četnost březosti. Důvod účinku na fertilitu není známý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Želatina

Mastek

Kalcium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová soustava sepifilm 3048 žlutá

Dimetikonová emulze SE 2

Makrogol 6000

6.2 Inkompatibilit

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC blistr, krabička.

Velikost balení:

20 potahovaných tablet (2× 10)

50 potahovaných tablet (5× 10)

100 potahovaných tablet (10× 10)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/364/98-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 12. 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 3. 9. 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 2. 2025