

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amitriptylin-Slovakofarma  
25 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 28,3 mg amitriptylínium-chloridu, čo zodpovedá 25 mg amitriptylínu.

Pomocná látka so známym účinkom  
laktóza

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety  
Vzhľad: žlté filmom obalené tablety šoškovkovitého tvaru, hladkého neporušeného povrchu, bez škvŕn.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amitriptylin-Slovakofarma je indikovaný:

- dospelým na liečbu veľkej depresívnej poruchy,
- dospelým na liečbu neuropatickej bolesti;
- dospelým na profylaktickú liečbu chronickej bolesti hlavy tenzného typu (CTTH);
- dospelým na profylaktickú liečbu migrény;
- deťom vo veku 6 rokov a starším na liečbu nočnej enurézy v prípade, keď je organická patológia, vrátane rázštepú chrbtice a s tým súvisiacich porúch vylúčená a na všetky ostatné nemedikamentózne a medikamentózne liečby, vrátane spazmolytík a látok príbuzných vazopresínu, sa nedosiahla žiadna odpoveď. Tento liek má predpisovať len zdravotnícky pracovník s odbornými znalosťami v oblasti liečby pretrvávajúceho pomočovania.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Nie so všetkými farmaceutickými formami/silami sa dá dosiahnuť každá dávkovacia schéma. Na začiatok liečby a pre každé prípadné následné dávky sa má vybrať zodpovedajúca lieková forma a sila.

### Veľká depresívna porucha

Má sa začať s dávkou na nižšej úrovni a postupne dávku zvyšovať, pričom treba starostlivo sledovať klinickú odpoveď a prípadné dôkazy neznášanlivosti.

#### *Dospelí*

Spočiatku 25 mg 2-krát denne (50 mg denne). V prípade potreby možno dávku každý druhý deň zvyšovať o 25 mg až na 150 mg denne, rozdelenú na dve dávky.

Udržiavacia dávka je najnižšia účinná dávka.

#### *Starší pacienti vo veku viac ako 65 rokov a pacienti s kardiovaskulárnym ochorením*

Spočiatku 10 mg – 25 mg denne.

V závislosti od individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta sa denná dávka môže zvýšiť až na 100 mg–150 mg, rozdelená na dve dávky.

Dávky vyššie ako 100 mg sa majú používať s opatrnosťou.

Udržiavacia dávka je najnižšia účinná dávka.

#### *Pediatrická populácia*

Amitriptylín sa nemá používať u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené (pozri časť 4.4).

#### *Dĺžka liečby*

Antidepresívny účinok nastupuje zvyčajne po 2 – 4 týždňoch. Liečba antidepresívami je symptomatická, a preto musí pokračovať primerane dlhú dobu, zvyčajne až 6 mesiacov po zotavení, aby sa zabránilo relapsu.

### Neuropatická bolesť, prevencia chronickej bolesti hlavy tenzného typu a profylaxia migrény

U pacientov sa má dávka individuálne titrovať na úroveň, ktorá poskytne adekvátnu analgéziu pri prípustných nežiaducich reakciách na liek. Vo všeobecnosti sa má čo najkratší čas potrebný na liečbu príznakov používať najnižšia účinná dávka.

#### *Dospelí*

Odporúčané dávky sú 25 mg–75 mg denne užívané večer. Dávky vyššie ako 100 mg sa majú používať s opatrnosťou.

Počiatočná dávka má byť 10 mg-25 mg denne užívaná večer. Podľa znášanlivosti sa môžu dávky každých 3–7 dní zvýšiť o 10 mg-25 mg.

Dávka sa môže užívať jedenkrát denne alebo rozdeliť na dve dávky. Jedna dávka nad 75 mg sa neodporúča.

Analgetický účinok nastupuje zvyčajne po 2–4 týždňoch dávkovania.

#### *Starší pacienti vo veku viac ako 65 rokov a pacienti s kardiovaskulárnym ochorením*

Odporúča sa počiatočná dávka 10 mg-25 mg užívaná večer.

Dávky vyššie ako 75 mg sa majú používať s opatrnosťou.

Vo všeobecnosti sa odporúča začať liečbu s dávkou v nižšom rozsahu ako sa odporúča u dospelých. V závislosti od individuálnej odpovede a znášanlivosti pacienta sa denná dávka môže zvýšiť.

#### *Pediatrická populácia*

Amitriptylín sa nemá používať u detí a dospelých vo veku menej ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené (pozri časť 4.4).

#### *Dĺžka liečby*

### *Neuropatická bolesť*

Liečba je symptomatická, a preto musí pokračovať primerane dlhú dobu. U mnohých pacientov môže byť liečba potrebná niekoľko rokov. Odporúča sa pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, či pokračovanie v liečbe zostáva pre pacienta vhodné.

### *Profylaktická liečba chronickej bolesti hlavy tenzného typu a profylaktická liečba migrény u dospelých*

Liečba musí pokračovať primerane dlhú dobu. Odporúča sa pravidelné prehodnocovanie, aby sa potvrdilo, či pokračovanie v liečbe zostáva pre pacienta vhodné.

### Nočná enuréza

#### *Pediatrická populácia*

Odporúčané dávky pre:

- deti vo veku 6 až 10 rokov: 10 mg – 20 mg: Pre túto vekovú skupinu sa má použiť vhodnejšia lieková forma,
- deti vo veku 11 rokov a staršie: 25 mg – 50 mg denne.

Dávka sa má postupne zvyšovať.

Dávka má byť podávaná 1 – 1½ hodiny pred spaním.

Pred začatím liečby amitriptylínom sa má vykonať EKG, aby sa vylúčil syndróm dlhého QT.

#### *Dĺžka liečby*

Maximálna dĺžka liečebného cyklu nemá presiahnuť 3 mesiace.

V prípade potreby opakovania liečby amitriptylínom sa má každé 3 mesiace vykonať zdravotná kontrola.

Pri ukončovaní liečby sa má amitriptylín vysadzovať postupne.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Znížená funkcia obličiek*

Pacientom so zlyhaním obličiek môže byť tento liek podávaný v obvyklých dávkach.

#### *Znížená funkcia pečene*

Odporúča sa opatrné dávkovanie a, ak je to možné, stanoviť hladinu lieku v sére.

#### *Inhibitory enzýmu CYP2D6 cytochrómu P450*

V závislosti od individuálnej odpovede pacienta sa má zväziť nižšia dávka amitriptylínu, ak sa k liečbe amitriptylínom pridáva silný inhibitor CYP2D6 (napr. bupropión, chinidín, fluoxetín, paroxetín) (pozri časť 4.5).

#### *Známi pomalí metabolizátori CYP2D6 alebo CYP2C19*

Títo pacienti môžu mať vyššie plazmatické koncentrácie amitriptylínu a jeho aktívneho metabolitu nortriptylínu.

Zvážte 50% zníženie odporúčanej úvodnej dávky.

### Spôsob podávania

Amitriptylin-Slovakofarma je na perorálne použitie.

Tablety sa majú zapíť vodou.

### Prerušenie liečby

Pri ukončovaní liečby sa má liek vysadzovať postupne v priebehu niekoľkých týždňov.

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Nedávny infarkt myokardu. Ktorýkoľvek stupeň srdcovej blokády alebo poruchy srdcového rytmu a nedostatočnosť koronárnej artérie.

Súbežná liečba inhibítormi monoaminoxidázy (MAOI) je kontraindikovaná (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie amitriptylínu a MAOI môže spôsobiť sérotonínový syndróm (kombinácia príznakov, ktoré môžu zahŕňať agitáciu, zmätenosť, tremor, myoklonus a hypertermiu).

Liečba amitriptylínom môže začať 14 dní po vysadení ireverzibilných neselektívnych MAOI a minimálne jeden deň po vysadení reverzibilného moklobemidu. Liečbu MAOI možno zaviesť 14 dní po vysadení amitriptylínu.

Závažné ochorenie pečene.

U detí vo veku do 6 rokov.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri vysokých dávkach sa pravdepodobne vyskytnú srdcové arytmie a závažná hypotenzia. Môžu sa takisto vyskytnúť u pacientov s už existujúcim ochorením srdca, ktorí užívajú normálnu dávku.

#### Predĺženie intervalu QT

Po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady predĺženia intervalu QT a arytmie. U pacientov so závažnou bradykardiou, u pacientov s dekompenzovaným srdcovým zlyhaním, alebo u pacientov súčasne užívajúcich lieky na predĺženie intervalu QT, sa odporúča opatrnosť. Je známe, že poruchy elektrolytov (hypokaliémia, hyperkaliémia, hypomagneziémia) sú stavy, ktoré zvyšujú riziko arytmie.

Anestetiká podávané počas liečby tricyklickými alebo tetracyklickými antidepresívami môžu zvýšiť riziko arytmií a hypotenzie. Ak je to možné, vysaďte tento liek niekoľko dní pred chirurgickým zákrokom. V prípade, že je nevyhnutný naliehavý chirurgický zákrok, je potrebné informovať o tejto pacientovej liečbe anestéziológa.

Ak je amitriptylín podávaný hypertyreóznym pacientom alebo pacientom, ktorí užívajú lieky na štítnu žľazu, je potrebná veľká opatrnosť, pretože sa môžu vyvinúť srdcové arytmie.

Starší pacienti sú obzvlášť náchylní na ortostatickú hypotenziu.

Tento liek sa má používať s opatrnosťou u pacientov s konvulzívnymi poruchami, retenciou moču, hypertrofiou prostaty, hypertyreózou, paranoidnou symptomatológiou a s pokročilým ochorením pečene alebo kardiovaskulárnym ochorením, so stenózou pyloru a s paralytickým ileom.

U pacientov so zriedkavým stavom plytkej prednej komory a úzkym komorovým uhlom môžu byť v dôsledku rozšírenia zreníc vyvolané ataky akútneho glaukómu.

#### *Sérotonínový syndróm*

Súbežné podávanie amitriptylínu a iných sérotonínerných látok, ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a norepinefrínu (SNRI), tricyklické antidepresíva a buprenorfin (s naloxónom alebo bez neho), môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je táto súbežná liečba klinicky odôvodnená, odporúča sa starostlivé sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnú nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Pri podozrení na sérotonínový syndróm je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov.

### Samovražda a samovražedné myšlienky

Depresia sa spája so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodzovania a samovraždy (prípady súvisiace so samovraždou). Toto riziko pretrváva, až kým sa nedostaví významná remisia. Keďže zlepšenie sa nemusí dostaviť počas prvých týždňov liečby alebo dlhšieho obdobia, až kým k takémuto zlepšeniu nedôjde, pacientov je potrebné pozorne sledovať. Podľa všeobecných klinických skúseností sa v raných štádiách uzdravovania môže riziko samovraždy zvýšiť.

O pacientoch so samovražednými príhodami v anamnéze alebo o tých, ktorí sa pred začiatkom liečby prejavujú výrazným stupňom samovražedných predstáv, je známe, že majú vyššie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov a počas liečby majú byť dôkladne sledovaní.

Metaanalýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresív u dospelých pacientov s psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania po antidepresívach v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Starostlivá kontrola pacientov a osobitne tých, u ktorých je vysoké riziko, má sprevádzať medikamentóznou liečbu najmä na jej začiatku a po zmenách dávky. Pacienti (a opatrovatelia pacientov) majú byť upozornení na potrebu sledovať akékoľvek klinické zhoršenie stavu, samovražedné správanie alebo samovražedné myšlienky a nezvyčajné zmeny v správaní, a ak sú prítomné takéto príznaky, okamžite požiadať o radu lekára.

U manicko-depresívnych pacientov môže dôjsť k zmene na manickú fázu. Ak sa pacient dostane do manickej fázy, liečba amitriptylínom sa má ukončiť.

Ako je uvedené pri iných psychotropných látkach, amitriptylín môže meniť odpoveď na inzulín a glukózu, čo si u diabetických pacientov vyžaduje úpravu antidiabetickej liečby. Pacientovu rovnováhu glukózy môže okrem toho ovplyvniť aj samotné depresívne ochorenie.

Hyperpyrexia bola hlásená v prípade tricyklických antidepresív pri súčasnom podaní anticholinergných alebo neuroleptických liekov, a to najmä v horúcom počasí.

Po dlhodobom podávaní môže náhle ukončenie liečby vyvolať abstinenčné príznaky, ako sú bolesť hlavy, nevoľnosť, nespavosť a podráždenosť.

U pacientov užívajúcich SSRI sa má amitriptylín používať opatrne (pozri časti 4.2 a 4.5).

### Nočná enuréza

Pred začatím liečby amitriptylínom sa má vykonať EKG, aby sa vylúčil syndróm dlhého QT. Amitriptylín sa pri liečbe enurézy nemá kombinovať s anticholinergikom.

Na začiatku liečby antidepresívami používanými na iné ako depresívne poruchy sa môžu tiež vyskytnúť samovražedné myšlienky a správanie. Pri liečbe pacientov s enurézou sa má preto dodržiavať rovnaká opatrnosť ako pri liečbe pacientov s depresiou.

## Pediatrická populácia

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u detí a dospievajúcich týkajúce sa rastu, dospievania a kognitívneho a behaviorálneho vývoja nie sú k dispozícii (pozri časť 4.2).

### Pomocné látky

Tablety obsahujú laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### **Možné ovplyvnenie účinku iných liekov amitriptylínom**

#### Kontraindikované kombinácie

*MAOI (neselektívne aj selektívne A (moklobemid) a B (selegilín))* – riziko tzv. sérotonínového syndrómu (pozri časť 4.3).

#### Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú

*Sympatomimetiká:* Amitriptylín môže zosilňovať kardiovaskulárne účinky adrenalínu, efedrínu, izoprenalínu, noradrenalínu, fenylefrínu a fenylypropanolamínu (napr. ktoré sú obsiahnuté v lokálnych a celkových anestetikách a nosových dekongestívach).

*Blokátory adrenergných neurónov:* Tricyklické antidepresíva môžu pôsobiť proti antihypertenzívnym účinkom centrálnie pôsobiacich antihypertenzív, ako je guanetidín, betanidín, rezerpín, klonidín a metyldopa. Počas liečby tricyklickými antidepresívami sa odporúča skontrolovať všetky antihypertenzíva.

*Anticholinergiká:* Tricyklické antidepresíva môžu zosilňovať účinky týchto liekov na oči, centrálny nervový systém, črevá a močový mechúr. Vzhľadom na zvýšené riziko paralytického ilea, hyperpyrexie atď. sa tieto lieky nemajú súbežne používať.

*Lieky, ktoré predlžujú interval QT* vrátane antiarytmik, ako sú chinidín, antihistaminiká astemizol a terfenadín, niektoré antipsychotiká (najmä pimozid a sertindol), cisaprid, halofantrín a sotalol, môžu pri užívaní s tricyklickými antidepresívami zvýšiť pravdepodobnosť ventrikulárnych arytmií.

Vzhľadom na možné aditívne účinky na interval QT a zvýšené riziko závažných kardiovaskulárnych účinkov sa má pri súčasnom používaní amitriptylínu a metadónu postupovať opatrne.

Opatrnosť sa tiež odporúča pri súbežnom podávaní amitriptylínu a diuretik vyvolávajúcich hypokaliémiu (napr. furosemid).

*Tioridazín:* Vzhľadom na inhibíciu metabolizmu tioridazínu a následne zvýšené riziko srdcových vedľajších účinkov je potrebné sa vyhnúť súčasnému podávaniu amitriptylínu a tioridazínu (substrát CYP2D6).

*Tramadol:* Súčasné používanie tramadolu (substrát CYP2D6) a tricyklických antidepresív (TCA), ako je amitriptylín, zvyšuje riziko záchvatov a sérotonínového syndrómu. Navyše táto kombinácia môže inhibovať metabolizmus tramadolu na aktívny metabolit, a tým zvyšovať koncentráciu tramadolu a potenciálne spôsobiť opioidnú toxicitu.

*Antimykotiká,* ako je flukonazol a terbinafín, zvyšujú koncentrácie tricyklických antidepresív v sére a sprievodnú toxicitu. Vyskytla sa synkopa a torsade de pointes.

### Kombinácie vyžadujúce opatrnosť pri používaní

*Látky tlmiace CNS:* Amitriptylín môže zvýšiť sedatívne účinky alkoholu, barbiturátov a iných látok tlmiacich CNS.

*Sérotonínerné lieky* ako sú inhibítory MAO, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania sérotonínu a adrenalínu (SNRI), tricyklické antidepresíva, buprenorfín (s naloxónom alebo bez neho). Keď sa amitriptylín podáva súbežne s týmito liekmi, má sa podávať s opatrnosťou, pretože sa zvyšuje riziko sérotonínového syndrómu, čo je potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časť 4.4).

### **Možné ovplyvnenie účinku amitriptylínu inými liekmi**

Tricyklické antidepresíva (TCA) vrátane amitriptylínu sa primárne metabolizujú pečeňovými izoenzýmami cytochrómu P450 - CYP2D6 a CYP2C19, ktoré sú v populácii polymorfné. Ďalšie izoenzýmy, ktoré sa podieľajú na metabolizme amitriptylínu, sú CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9.

*Inhibítory CYP2D6:* Izoenzým CYP2D6 môže byť inhibovaný rôznymi liekmi, napr. neuroleptikami, inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu, beta blokátormi a antiarytmikami. Príklady silných inhibítorov CYP2D6 zahŕňajú bupropión, fluoxetín, paroxetín a chinidín. Tieto lieky môžu spôsobiť značné zníženie metabolizmu TCA a výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií. Vždy, keď sa má TCA podávať spoločne s iným liekom, o ktorom je známe, že je silným inhibítorom CYP2D6, sa má zvážiť monitorovanie TCA v plazme. Úprava dávky amitriptylínu môže byť nevyhnutná (pozri časť 4.2). Opatrnosť sa odporúča v prípade súbežného podávania amitriptylínu s duloxetínom, ktorý je stredne silným inhibítorom CYP2D6.

*Ďalšie inhibítory cytochrómu P450:* Cimetidín, metylfenidát a blokátory kalciových kanálov (napr. diltiazem a verapamil) môžu zvyšovať plazmatické hladiny tricyklických antidepresív a sprievodnú toxicitu. Pri antimykotikách, ako je flukonazol (inhibítor CYP2C9) a terbinafín (inhibítor CYP2D6) bolo pozorované, že zvyšujú hladiny amitriptylínu a nortriptylínu v sére.

*Izoenzýmy CYP3A4 a CYP1A2* metabolizujú amitriptylín v menšej miere. Avšak pri fluvoxamíne (silný inhibítor CYP1A2) bolo preukázané, že zvyšuje plazmatické koncentrácie amitriptylínu a tejto kombinácii je potrebné sa vyhnúť. Klinicky relevantné interakcie možno očakávať pri súčasnom používaní amitriptylínu a silných inhibítorov CYP3A4, ako je ketokonazol, itrakonazol a ritonavir.

*Tricyklické antidepresíva a neuroleptiká* inhibujú navzájom svoj metabolizmus, čo môže viesť k zníženému prahu kŕčov, a k záchvatom. Možno bude potrebné upraviť dávkovanie týchto liekov.

*Induktory cytochrómu P450:* Perorálna antikoncepcia, rifampicín, fenytoín, barbituráty, karbamazepín a ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*) môžu zvýšiť metabolizmus tricyklických antidepresív a viesť k zníženiu plazmatických hladín tricyklických antidepresív a zníženej odpovede na antidepresíva.

*V prítomnosti etanolu* boli zvýšené koncentrácie amitriptylínu vo voľnej plazme a koncentrácie nortriptylínu.

Plazmatická koncentrácia amitriptylínu sa môže zvýšiť valporátom sodným a valpromidom. Z tohto dôvodu sa odporúča klinické monitorovanie.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

O používaní amitriptylínu počas gravidity sú k dispozícii len obmedzené klinické údaje.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Amitriptylín sa neodporúča počas gravidity, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné a len po dôkladnom zvážení rizika a prínosu.

Pri chronickom používaní a po podaní v posledných týždňoch gravidity môže dôjsť u novorodencov k abstinenčným príznakom. To môže zahŕňať podráždenosť, hypertóniu, tremor, nepravidelné dýchanie, nedostatočný príjem tekutín a hlasný plač, prípadne anticholinergné príznaky (retencia moču, zápcha).

### Dojčenie

Amitriptylín a jeho metabolity sa vylučujú do materského mlieka (predstavuje 0,6 % - 1 % matkinej dávky). Riziko u dojčiat nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu týmto liekom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Amitriptylín znížil výskyt gravidity u potkanov (pozri časť 5.3).

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinkoch amitriptylínu na ľudskú fertilitu.

## **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Amitriptylín je sedatívum.

U pacientov, ktorým sú predpísané psychotropné lieky možno očakávať určité poruchy celkovej pozornosti a koncentrácie a treba ich upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri súčasnom požití alkoholu môžu byť tieto nežiaduce účinky zosilnené.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

Amitriptylín môže vyvolať vedľajšie účinky podobné iným tricyklickým antidepresívam. Niektoré z nižšie uvedených vedľajších účinkov, napríklad bolesť hlavy, tremor, poruchy pozornosti, zápcha a znížené libido, môžu byť takisto príznakmi depresie a po zlepšení depresívneho stavu sa zvyčajne zmiernia.

V nižšie uvedenom zozname sa použila nasledovná konvencia:

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA/uprednostňovaná terminológia:

veľmi časté (> 1/10);

časté (> 1/100, < 1/10);

menej časté (> 1/1 000, < 1/100);

zriedkavé (> 1/10 000, < 1/1 000);

veľmi zriedkavé (< 1/10 000);

neznáme (z dostupných údajov).

<b>Trieda orgánových systémov podľa MedDRA</b>	<b>Frekvencia</b>	<b>Uprednostňovaný termín</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	útlm kostnej drene, agranulocytóza, leukopénia, eozinofília, trombocytopénia
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	znížená chuť do jedla
	neznáme	anorexia, zvýšená alebo znížená hladina cukru v krvi
Psychické poruchy	veľmi časté	agresivita



	časté	stavy zmätenosti, znížené libido, nepokoj
	menej časté	hypománia, mánia, úzkosť, insomnia, nočné mory
	zriedkavé	delírium (u starších pacientov), halucinácie, samovražedné myšlienky alebo správanie*
	neznáme	paranoja
Poruchy nervového systému	veľmi časté	somnolencia, tremor, závraty, bolesť hlavy, ospalosť, porucha reči (dysartria)
	časté	poruchy pozornosti, dysgeuzia, parestézia, ataxia
	menej časté	konvulzia
	veľmi zriedkavé	akatízia, polyneuropatia
	neznáme	extrapyramídové poruchy
Poruchy oka	veľmi časté	porucha akomodácie
	časté	mydriáza
	veľmi zriedkavé	akútny glaukóm
	neznáme	suché oko
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi časté	palpitácie, tachykardia
	časté	atrioventrikulárna blokáda, blokáda ramienka
	menej časté	kolapsové stavy, zhoršenie srdcového zlyhávania
	zriedkavé	arytmia
	veľmi zriedkavé	kardiomyopatie, torsades de pointes
	neznáme	hypersenzitívna myokarditída
Poruchy ciev	veľmi časté	ortostatická hypotenzia
	menej časté	hypertenzia
	neznáme	hypertermia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi časté	upchatý nos
	veľmi zriedkavé	alergický zápal pľúcnych alveol a pľúcneho tkaniva (alveolitída, Löfflerov syndróm)
Poruchy gastrointestinálneho traktu	veľmi časté	sucho v ústach, zápcha, nauzea
	menej časté	hnačka, vracanie, opuch jazyka
	zriedkavé	zväčšenie slinných žliaz, paralytický ileus
Poruchy pečene a žlčových ciest	zriedkavé	žltacka

	menej časté	porucha funkcie pečene (napr. cholestatické ochorenie pečene)
	neznáme	hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	veľmi časté	hyperhidróza
	menej časté	vyrážka, urtikária, opuch tváre
	zriedkavé	alopécia, fotosenzitívna reakcia
Poruchy obličiek a močových ciest	časté	poruchy močenia
	menej časté	retencia moču
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	časté	erektilná dysfunkcia
	menej časté	galaktorea
	zriedkavé	gynekomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	časté	únava, pocit smädu
	zriedkavé	pyrexia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	veľmi časté	nárast telesnej hmotnosti
	časté	abnormálne EKG, predĺženie QT na EKG, predĺžený komplex QRS na EKG, hyponatriémia
	menej časté	zvýšenie vnútroočného tlaku
	zriedkavé	pokles telesnej hmotnosti, abnormálne pečenevé testy, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšenie transamináz

\* Počas liečby alebo krátko po ukončení liečby amitriptylínom boli hlásené správy o prípadoch samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania (pozri časť 4.4).

Epidemiologické štúdie, vykonávané hlavne u pacientov vo veku 50 rokov a starších, vykazujú zvýšené riziko zlomenín u pacientov užívajúcich SSRI a TCA. Mechanizmus vedúci k tomuto riziku nie je známy.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

*Anticholinergné príznaky:* mydriáza, tachykardia, retencia moču, suché sliznice, znížená pohyblivosť čriev, konvulzie, horúčka, náhly útlm CNS, znížené vedomie progredujúce do kómy, útlm dýchania.

*Srdcové príznaky:* arytmie (ventrikulárne tachyarytmie, torsade de pointes, ventrikulárna fibrilácia). EKG vyšetrenia charakteristicky vykazujú predĺžený interval PR, rozšírenie komplexu QRS, predĺženie QT, sploštenie alebo inverziu vlny T, depresiu segmentu ST a rôzne stupne srdcovej blokády progredujúcej k zastaveniu srdca. Rozšírenie komplexu QRS zvyčajne koreluje so závažnosťou toxicity po akútnom predávkovaní. Zlyhanie srdca, hypotenzia, kardiogénny šok, metabolická acidóza, hypokaliémia, hyponatrémia. Sledovania po uvedení lieku na

trh a literatúra uvádzajú prípady odhalenia Brugadovho syndrómu a Brugadových EKG vzorov (BEP) pri predávkovaní amitriptylínom.

**Užitie dávky 750 mg alebo vyššej dospelým môže viesť k závažnej toxicite. Pri súčasnom požití alkoholu a iných psychotropných látok sa účinky predávkovania zosilnia.** V odpovedi na predávkovanie existuje značná individuálna variabilita. Predávkovanie amitriptylínom u detí môže mať závažné následky. Deti sú zvlášť náchylné na kómu, kardiotoxicitu, respiračnú depresiu, záchvaty, hyponatrémiu letargiu, sínusovú tachykardiu, ospalosť, nevoľnosť, vracanie a hyperglykémiu.

Počas prebúdzania sa môžu vyskytnúť stavy zmätenosti, agitácie, halucinácie a ataxie.

### Liečba

1. Prijat' do nemocnice (na jednotku intenzívnej starostlivosti), ak je to potrebné. Liečba je symptomatická a podporná.
2. Podľa potreby posúdiť a liečiť ABC (dýchacie cesty [*airway*], dýchanie [*breathing*] a krvný obeh [*circulation*]). Zabezpečiť i.v. prístup. Pozorne sledovať, a to aj v zjavne nekomplikovaných prípadoch.
3. Preveriť klinické prejavy. Skontrolovať močovinu a elektrolyty – skontrolovať, či je nízka hladina draslíka a monitorovať vylučovanie moču. Skontrolovať plyny v arteriálnej krvi – skontrolovať výskyt acidózy. Vykonať EKG – skontrolovať, či QRS > 0,16 sekúnd.
4. Pri zmiešaných predávkovaniach nepodávať flumazenil na zvrátenie toxicity benzodiazepínov.
5. Pri potenciálne smrteľnom predávkovaní výplach žalúdka zvažiť len do jednej hodiny po predávkovaní.
6. Ak od užitia neprešla viac ako jedna hodina, podať 50 g živočíšneho uhlia.
7. Priechodnosť dýchacích ciest sa v prípade potreby udržiava pomocou intubácie. Aby sa zabránilo možnému zastaveniu dýchania, odporúča sa liečba v respirátore. Pomocou EKG neustále 3 až 5 dní monitorovať srdcové funkcie. Na základe individuálneho stavu pacienta sa rozhodne o liečbe nasledovných stavov:
  - široké QRS intervaly, zlyhávanie srdca a ventrikulárne arytmie,
  - obehové zlyhávanie,
  - hypotenzia,
  - hypertermia,
  - konvulzie,
  - metabolická acidóza.
8. Nepokoj a konvulzie možno liečiť diazepamom.
9. Pacienti, ktorí vykazujú prejavy toxicity majú byť sledovaní minimálne 12 hodín.
10. Ak bol pacient dlhší čas v bezvedomí, má sa monitorovať na rabdomyolýzu.
11. Vzhľadom k tomu, predávkovanie je často úmyselné, pacienti sa môžu počas fázy zotavovania pokúsiť o samovraždu inými prostriedkami. U tejto skupiny liekov sa vyskytlo úmrtie, ako dôsledok úmyselného alebo náhodného predávkovania.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidepresíva – neselektívny inhibítor spätného vychytávania monoamínov (tricyklické antidepresívum)

ATC kód: N06AA09

### Mechanizmus účinku

Amitriptylín je tricyklické antidepresívum a analgetikum. Má výrazné anticholinergné a sedatívne vlastnosti. Bráni spätnému vychytávaniu, a tým aj inaktivácii noradrenalinu a sérotonínu na nervových zakončeníach.

Zabránením spätnému vychytávaniu týchto monoamínových neurotransmiterov sa zosilňuje ich účinok v mozgu. Zdá sa, že to má súvis s antidepresívnou aktivitou.

Mechanizmus účinku takisto zahŕňa účinky blokujúce sodíkové, draslíkové a NMDA iónové kanály na centrálnej úrovni aj na úrovni miechy. Účinky na noradrenalín, sodík a receptor NMDA sú mechanizmy, o ktorých je známe, že sa podieľajú na udržiavaní neuropatickej bolesti, profylaxii chronickej bolesti hlavy tenzného typu a profylaxii migrény. Analgetický účinok amitriptylínu nie je spojený s jeho antidepresívnymi vlastnosťami.

Tricyklické antidepresíva majú v rôznej miere afinitu k muskarínovým receptorom a histamínovým receptorom H1.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť amitriptylínu bola preukázaná u dospelých pri liečbe týchto indikácií:

- veľká depresívna porucha,
- neuropatická bolesť,
- profylaxia chronickej bolesti hlavy tenzného typu,
- profylaxia migrény.

Účinnosť a bezpečnosť amitriptylínu bola preukázaná pri liečbe nočnej enurézy u detí vo veku 6 rokov a starších (pozri časť 4.1).

Odporúčané dávky sú uvedené v časti 4.2. Pri liečbe depresie boli u ťažko depresívnych pacientov v nemocnici použité dávky do 200 mg denne a niekedy do 300 mg denne.

Antidepresívne a analgetické účinky sa zvyčajne dostavia po 2 – 4 týždňoch, pričom sedatívny účinok nie je oneskorený.

Čo sa týka prevencie chronickej bolesti hlavy tenzného typu a profylaxie migrény, v literatúre sú dostupné údaje o dlhodobej bezpečnosti v detskej populácii.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Pri perorálnom podaní tabliet sa dosiahne maximálna hladina v sére približne o 4 hodiny ( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  hodiny; rozsah 1,93 – 7,98 hodín). Po perorálnom podaní 50 mg, priemerná 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/). Priemerná absolútna perorálna biologická dostupnosť je 53 % ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ ; rozsah 0,219 - 0,756).

### Distribúcia

Zjavný distribučný objem ( $V_d$ ) <sub>$\beta$</sub>  po intravenóznom podaní sa odhaduje na  $1\,221 \pm 280$  l; rozsah 769 – 1 702 l ( $16 \pm 3$  l/kg).

Väzba na plazmatické bielkoviny je asi 95 %.

Amitriptylín a jeho hlavný metabolit nortriptylín prechádzajú cez placentárnu bariéru.

U dojčiacich matiek sa amitriptylín a nortriptylín vylučujú v malých množstvách materským mliekom. Pomer koncentrácie v mlieku/plazme u žien je približne 1:1. Odhadovaná denná expozícia dojčaťa (amitriptylín + nortriptylín) je v priemere 2 % zodpovedajúcich dávok amitriptylínu (v mg/kg) súvisiacich s hmotnosťou matky (pozri časť 4.6).

### Biotransformácia

*In vitro* metabolizmus amitriptylínu prebieha hlavne demetyláciou (CYP2C19, CYP3A4) a hydroxyláciou (CYP2D6) s následnou konjugáciou s kyselinou glukurónovou. Ďalšie izoenzýmy, ktoré sa podieľajú na metabolizme sú CYP1A2 a CYP2C9. Metabolizmus podlieha genetickému polymorfizmu. Hlavným aktívnym metabolitom je sekundárny amín nortriptylín.

Nortriptylín je silnejší inhibítor vychytávania noradrenalínu ako sérotonínu, zatiaľ čo amitriptylín inhibuje vychytávanie noradrenalínu a sérotonínu v rovnakej miere. Ďalšie metabolity, ako sú cis- a trans-10-hydroxyamitriptylín a cis- a trans-10 hydroxynortriptylín, majú rovnaký profil ako nortriptylín, ale sú podstatne slabšie. Demetylnortriptylín a amitriptylín N-oxid sú prítomné v plazme len v nepatrnom množstve. Amitriptylín N-oxid je takmer neaktívny. Všetky metabolity sú menej anticholinergné ako amitriptylín a nortriptylín. V plazme dominuje množstvo celkového 10-hydroxynortriptylínu, ale väčšina metabolitov sú konjugované.

### Eliminácia

Polčas eliminácie ( $t_{1/2\beta}$ ) amitriptylínu po perorálnom podaní je približne 25 hodín ( $24,65 \pm 6,31$  hodiny; rozsah 16,49 – 40,36 hodín). Priemerný systémový klírens ( $Cl_s$ ) je  $39,24 \pm 10,18$  l/h, rozsah 24,53 - 53,73 l/h.

Vylučovanie prebieha hlavne močom. Vylučovanie nezmeneného amitriptylínu obličkami je zanedbateľné (približne 2 %).

Plazmatické hladiny amitriptylínu + nortriptylínu v rovnovážnom stave sa u väčšiny pacientov dosiahnu v priebehu jedného týždňa, a po liečbe bežnými tabletami užívanými 3-krát denne plazmatická hladina v rovnovážnom stave obsahuje neustále približne rovnaký podiel amitriptylínu a nortriptylínu.

### *Starší pacienti*

U starších pacientov boli v dôsledku spomaleného metabolizmu preukázané dlhšie polčasy a znížené hodnoty perorálneho klírnsu ( $Cl_o$ ).

### *Znížená funkcia pečene*

Poškodenie funkcie pečene môže znížiť hepatálnu extrakciu, čo vedie k vyšším plazmatickým hladinám, a preto je pri dávkovaní u týchto pacientov potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

### *Znížená funkcia obličiek*

Zlyhávanie obličiek nemá vplyv na kinetiku.

### Polymorfizmus

Metabolizmus podlieha genetickému polymorfizmu (CYP2D6 a CYP2C19) (pozri časť 4.2).

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Plazmatické koncentrácie amitriptylínu a nortriptylínu sú u jednotlivcov veľmi rozdielne a žiadna jednoduchá korelácia s terapeutickou odpoveďou nebola stanovená. Pri veľkej depresii je terapeutická koncentrácia v plazme

približne 80 – 200 ng/ml ( $\approx$  280 – 700 nmol/l) (pre amitriptylín + nortriptylín). Hladiny nad 300 – 400 ng/ml sa spájajú so zvýšeným rizikom poruchy srdcového vedenia pokiaľ ide o predĺžený komplex QRS alebo AV blokádu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amitriptylín inhibuje iónové kanály, ktoré sú zodpovedné za repolarizáciu srdca (hERG kanály), v hornom mikromolárnom rozsahu terapeutických plazmatických koncentrácií. Z tohto dôvodu môže amitriptylín zvýšiť riziko srdcovej arytmie (pozri časť 4.4).

Genotoxický potenciál amitriptylínu sa skúmal v rôznych *in vitro* a *in vivo* štúdiách. Hoci tieto výskumy ukázali čiastočne protichodné výsledky, nemožno vylúčiť najmä potenciál indukovať chromozómové aberácie. Dlhodobé štúdie karcinogenity neboli vykonané.

V reprodukčných štúdiách pri perorálnom podávaní amitriptylínu v dávkach 2 – 40 mg/kg/deň (až do 13-násobku maximálnej odporúčanej dávky amitriptylínu u ľudí – 150 mg/deň alebo 3 mg/kg/deň u pacienta s hmotnosťou 50 kg) neboli teratogénne účinky pozorované u myší, potkanov ani králikov. Údaje z literatúry však poukazujú na riziko malformácií a oneskorenej osifikácie u myší, škrečkov, potkanov a králikov pri 9 - 33-násobku maximálnej odporúčanej dávky. Existuje možná súvislosť s účinkom na plodnosť u potkanov, a to nižší výskyt gravidít. Príčina tohto účinku na fertilitu nie je známa.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy,  
kukuričný škrob,  
želatína,  
stearát vápenatý,  
mastenec,  
koloidný oxid kremičitý bezvodý,  
obaľovacia sústava Sepifilm 3048 žltá,  
silikonová emulzia SE-2,  
makrogol 6 000.

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister Alu/PVC (hliníková fólia s tlačou a nánosom termoplastu Hostalit, PVC fólia Durofol).

Veľkosť balenia:

20 filmom obalených tabliet (2 x 10)

50 filmom obalených tabliet (5 x 10)

100 filmom obalených tabliet (10 x 10)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Zentiva, a. s.  
Einsteinova 24  
851 01 Bratislava  
Slovenská republika

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

30/0117/95-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 01. marca 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. februára 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

04/2022