

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amitriptylinum VP, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka powlekana zawiera 10 mg amitriptyliny chlorowodorku (*Amitriptylini hydrochloridum*).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane żółtobrazowe, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amitriptylinum VP jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych
- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy (NBG) u dorosłych
- w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej, takiej jak rozszczep kręgosłupa, i wobec braku odpowiedzi na inne terapie nefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe oraz wazopresynę i produkty powiązane. Niniejszy produkt leczniczy może przepisywać tylko lekarz dysponujący doświadczeniem w zakresie leczenia przetrwałej enurezy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wszystkie schematy dawkowania można uzyskać stosując każdą postać lub moc produktu. Należy dobrać odpowiednią postać lub dawkę leku dla dawki początkowej i każdego kolejnego zwiększania dawki.

Duże zaburzenia depresyjne

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i zwiększać ją stopniowo, obserwując uważnie odpowiedź kliniczną i wszelkie objawy nietolerancji.

Dorośli

Początkowo 25 mg 2 razy na dobę (50 mg dziennie). W razie potrzeby dawkę można zwiększać o 25 mg co drugi dzień, maksymalnie do 150 mg na dobę, podzielone na dwie dawki.

Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka.

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat i pacjenci z chorobą układu krążenia

Początkowo 10 – 25 mg na dobę.

Dawkę dobową można zwiększać do 100 – 150 mg, podzielonych na dwie dawki, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg.

Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka.

Dzieci i młodzież

Amitryptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo, zazwyczaj przez 6 miesięcy po wyleczeniu, aby zapobiec nawrotowi.

Ból neuropatyczny, zapobieganie przewlekłym napięciowym bólom głowy i profilaktyka migreny

Należy indywidualnie zwiększać pacjentowi dawkę, aż do osiągnięcia dawki zapewniającej odpowiednie znieczulenie z tolerowanymi działaniami niepożądanymi. Zazwyczaj należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas konieczny do leczenia objawów.

Dorośli

Zalecane dawki to 25 – 75 mg na dobę, wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg.

Dawka początkowa powinna wynosić 10 - 25 mg wieczorem. Dawki można zwiększać w porcjach po 10-25 mg co 3-7 dni, zgodnie z tolerancją.

Dawkę można przyjmować raz na dobę lub podzielić na dwie dawki. Nie jest zalecana dawka pojedyncza powyżej 100 mg.

Działanie przeciwbólowe zazwyczaj obserwuje się po 2-4 tygodniach podawania.

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat i pacjenci z chorobą układu krążenia

Dawka początkowa powinna wynosić 10 - 25 mg wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 75 mg.

Ogólnie zaleca się rozpoczynanie leczenia od niższego zakresu dawek zalecanego dla dorosłych. Dawkę można zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji.

Dzieci i młodzież

Amitryptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Ból neuropatyczny

Leczenie jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo. Wielu pacjentów może potrzebować kilkuletniego leczenia. Zalecana jest regularna ponowna ocena stanu pacjenta w celu potwierdzenia, że kontynuowanie terapii jest u niego nadal właściwe.

Profilaktyczne leczenie przewlekłych napięciowych bólów głowy i profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych

Leczenie należy kontynuować wystarczająco długo. Zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie terapii jest nadal właściwe dla danego pacjenta.

Moczenie nocne

Dzieci i młodzież

Zalecane dawki dla:

- dzieci w wieku od 6 do 10 lat: 10 mg -20 mg. Należy zastosować najbardziej odpowiednią postać dawkowania dla tej grupy wiekowej.
- dzieci w wieku 11 lat i starsze: 25 – 50 mg na dobę

Dawkę należy zwiększać stopniowo.

Dawki należy podawać 1-1½ godziny przed snem.

Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.

Maksymalny czas trwania cyklu leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy.

Jeśli konieczne są wielokrotne cykle podawania amitryptyliny, co 3 miesiące należy przeprowadzać ocenę medyczną.

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo zmniejszać dawkę amitryptyliny.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ten produkt leczniczy można podawać pacjentom z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaleca się ostrożne dawkowanie i w miarę możliwości oznaczanie stężenia w surowicy.

Inhibitory izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, należy rozważyć mniejszą dawkę amitryptyliny, jeśli silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) jest dodawany do leczenia amitryptyliną (patrz punkt 4.5).

Osoby o stwierdzonym wolnym metabolizmie CYP2D6 lub CYP2C19

U tych pacjentów może występować większe stężenie amitryptyliny i jej aktywnego metabolitu nortryptyliny w osoczu. Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50%.

Sposób podawania

Produkt Amitriptylinum VP jest przeznaczony do podawania doustnego.

Tabletki należy połykać, popijając wodą, niezależnie od posiłków.

Przerwanie leczenia

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo, przez kilka tygodni, zmniejszać dawkę leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego. Każdy stopień bloku serca lub zaburzenia rytmu serca i niewydolność tętnic wieńcowych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (inhibitorami monoaminooksydazy) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amitryptyliny i inhibitorów MAO może wywołać zespół serotoninowy (połączenie objawów, mogących obejmować niepokój, splątanie, drżenie, mioklonie i hipertermię).

Leczenie amitryptyliną można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania nieodwracalnych nieselektywnych inhibitorów MAO i przynajmniej jeden dzień po przerwaniu stosowania

odwracalnego moklobemidu. Leczenie inhibitorami MAO można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania amitryptyliny.

Ciężka choroba wątroby.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po dużych dawkach prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca i ciężkiego niedociśnienia. Mogą one również wystąpić u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca, przyjmujących typowe dawki.

Zespół długiego QT

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu długiego QT i arytmii. Zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów ze znaczną bradykardią, pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęg QT. Ze zwiększonym ryzykiem arytmii wiążą się też zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia).

Środki znieczulające podawane podczas leczenia trój-/czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi mogą zwiększać ryzyko arytmii i niedociśnienia. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego kilka dni przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli konieczny jest zabieg w trybie nagłym, należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony tym lekiem.

Konieczne jest zachowanie dużej ostrożności podczas podawania amitryptyliny pacjentom z nadczynnością tarczycy lub otrzymującym leki na tarczycę, ponieważ mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi, zatrzymaniem moczu, przerostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, objawami paranoi i zaawansowaną chorobą wątroby lub układu krążenia, zwężeniem odźwiernika i porażenną niedrożnością jelita.

U pacjentów z płytką komorą przednią i wąskim kątem komory oka stosowanie produktu może wywołać napad ostrej jaskry z powodu rozszerzenia źrenicy.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójcze należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki.

Pacjenci (i ich opiekunowie) powinni być powiadomieni o potrzebie monitorowania występowania pogorszenia stanu klinicznego, występowania prób lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu i konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli pojawią się takie objawy.

U osób z zaburzeniami dwubiegunowymi może wystąpić przesunięcie stanu w kierunku fazy maniakalnej. Jeśli pacjent wejdzie w fazę maniakalną, należy przerwać stosowanie amitryptyliny.

Jak opisano dla innych leków psychotropowych, amitryptylina może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę. Ponadto sama depresja może wpływać na równowagę poziomu glukozy pacjenta.

Zgłaszano występowanie wysokiej gorączki podczas podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z lekami przeciwcholinergicznymi lub neuroleptycznymi, zwłaszcza w czasie upałów.

Po długotrwałym podawaniu nagłe przerwanie leczenia może spowodować objawy odstawienia, takie jak ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość.

Amitryptylinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących SSRI (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Moczenie nocne

Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.

Amitryptyliny stosowanej w enurezie nie należy łączyć z lekiem przeciwcholinergicznym.

Myśli i zachowania samobójcze mogą rozwinąć się również podczas wczesnego leczenia lekami przeciwdepresyjnymi innych zaburzeń niż depresja. Dlatego podczas leczenia pacjentów z enurą należy przestrzegać takich samych środków ostrożności jak podczas leczenia pacjentów z depresją.

Ciężkie reakcje skórne

W związku z leczeniem amitryptyliną notowano występowanie ciężkich niepożądanych reakcji skórnych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), mogące zagrażać życiu lub powodować zgon. Większość tych reakcji wystąpiła w ciągu od 2 do 6 tygodni. Podczas przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie kontrolować, czy nie występują u niego reakcje skórne.

Jeśli wystąpią objawy wskazujące na takie reakcje, należy natychmiast przerwać stosowanie leku Amitriptylinum VP, leczenia tym produktem nigdy więcej nie wznowiać u tego pacjenta i rozważyć alternatywny sposób leczenia (w razie konieczności).

Dzieci i młodzież

Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.2).

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ amitryptyliny na inne produkty lecznicze

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Inhibitory MAO (nieselektywne i selektywne A (moklobemid) i B (selegilina)) - ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Niezalecane leczenie skojarzone

Leki sympatykomimetyczne: Amitryptylina może nasilać działanie na układ krążenia adrenaliny, efedryny, izoprenaliny, noradrenaliny, fenylefryny i fenylpropanolaminy (np. wchodzących w skład środków do znieczulenia miejscowego i ogólnego oraz środków obkurczających do nosa).

Blokery neuronów adrenergicznych: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą przeciwdziałać przeciwnadciśnieniowym działaniom ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak guanetydyna, betanidyna, rezerpina, klonidyna i metyldopa. Podczas leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi zaleca się przegląd wszystkich stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki przeciwcholinergiczne: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie tych leków na oczy, ośrodkowy układ nerwowy, jelita i pęcherz moczowy. Należy unikać jednoczesnego stosowania z powodu zwiększonego ryzyka porażennej niedrożności jelita, wysokiej gorączki itp.

Leki wydłużające odstęp QT, w tym leki przeciwaritmiczne, takie jak chinidyna, leki przeciwhistaminowe astemizol i terfenadyna, niektóre leki przeciwpsychotyczne (zwłaszcza pimozyd i sertindol), cyzapryd, halofantryna i sotalol, mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii komorowych podczas przyjmowania z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i metadonu ze względu na możliwość działania addycyjnego na odstęp QT i zwiększone ryzyko poważnych działań na układ krążenia.

Ostrożność jest zalecana również w razie jednoczesnego stosowania amitryptyliny i leków moczopędnych wywołujących hipokaliemię (np. furosemidu).

Tiorydazyna: Należy unikać jednoczesnego podawania amitryptyliny i tiorydazyny (substrat CYP2D6) ze względu na hamowanie metabolizmu tiorydazyny i w następstwie zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca.

Tramadol: Jednoczesne stosowanie tramadolu (substrat CYP2D6) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), takich jak amitryptylina, zwiększa ryzyko wystąpienia napadów drgawek i zespołu serotoninowego. Ponadto takie skojarzenie może hamować metabolizm tramadolu do aktywnego metabolitu i tym samym zwiększać stężenie tramadolu, ewentualnie powodując toksyczność opioidów.

Leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol i terbinafina, zwiększają stężenie leków trójpierścieniowych w surowicy i towarzyszącą toksyczność. Występowały omdlenia i *torsade de pointes*.

Leczenie skojarzone wymagające środków ostrożności

Środki działające hamująco na OUN: Amitryptylina może nasilać działanie uspokajające alkoholu, barbituranów i innych środków działających hamująco na OUN.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na amitryptylinę

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), w tym amitryptylina, są metabolizowane głównie przez izoenzymy CYP2D6 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450, które są polimorficzne w populacji. Inne izoenzymy biorące udział w metabolizmie amitryptyliny to CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9.

Inhibitory CYP2D6: Izoenzym CYP2D6 może być hamowany przez różne leki, np. neuroleptyki, inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy, beta blokery i leki przeciwaritmiczne. Do silnych

inhibitorów CYP2D6 należą bupropion, fluoksetyna, paroksetyna i chinidyna. Leki te mogą powodować znaczne zmniejszenie metabolizmu TLPD i wyraźne zwiększenie ich stężenia w osoczu. Należy rozważyć monitorowanie stężenia TLPD w osoczu, jeśli TLPD ma być jednocześnie podawany z innym lekiem, który jest silnym inhibitorem CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawki amitryptyliny (patrz punkt 4.2). Zaleca się zachowanie ostrożności podczas jednoczesnego podawania amitryptyliny z duloksetyną, która jest umiarkowanym inhibitorem CYP2D6.

Inne inhibitory cytochromu P450: Cymetydyna, metylfenidat i blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) mogą zwiększać stężenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w osoczu i towarzyszącą im toksyczność. Obserwowano zwiększenie stężenia amitryptyliny i nortryptyliny w surowicy przez leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol (inhibitor CYP2C9) i terbinafina (inhibitor CYP2C6).

Izoenzymy CYP3A4 i CYP1A2 metabolizują amitryptylinę w mniejszym stopniu. Jednak wykazano, że fluwoksamina (silny inhibitor CYP1A2) zwiększa stężenie amitryptyliny w osoczu. Należy unikać takiego skojarzenia. Podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol i rytonawir, można spodziewać się klinicznie istotnych interakcji.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki wzajemnie hamują swój metabolizm. Może to prowadzić do obniżenia progu drgawkowego i napadów drgawek. Może być konieczne dostosowanie dawkowania tych leków.

Induktory cytochromu P450: Doustne środki antykoncepcyjne, ryfampicyna, fenytoina, barbiturany, karbamazepina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, czego efektem będzie zmniejszenie ich stężenia w osoczu i zmniejszona odpowiedź przeciwdepresyjna.

W obecności etanolu zwiększone było stężenie wolnej amitryptyliny w osoczu i stężenie nortryptyliny.

Walproinian sodu i kwas walproinowy mogą zwiększać stężenie amitryptyliny w osoczu. Z tego powodu zaleca się obserwację kliniczną pacjenta.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dla amitryptyliny dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Amitryptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Podczas długotrwałego stosowania i po podawaniu w końcowych tygodniach ciąży u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia. Mogą one obejmować drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie i głośny płacz i ewentualnie objawy przeciwocholinergiczne (zatrzymanie moczu, zaparcia).

Karmienie piersią

Amitryptylina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego (w ilościach odpowiadających 0,6-1% dawki przyjętej przez matkę). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Amitryptylina zmniejszała wskaźnik ciąży u szczurów (patrz punkt 5.3).
Brak dostępnych danych dotyczących wpływu amitryptyliny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amitryptylina jest lekiem uspokajającym.

U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, można spodziewać się wystąpienia pewnych zaburzeń ogólnej uwagi i koncentracji. Należy ich zatem poinformować o możliwości upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Te działania niepożądane może nasilić jednoczesne spożycie alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Amitryptylina może wywoływać działania niepożądane podobne do działań innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Niektóre z poniżej wymienionych działań niepożądanych, np. ból głowy, drżenie, zaburzenia uwagi, zaparcia i mniejsze libido, mogą być również objawami depresji i zazwyczaj ulegają osłabieniu wraz z ustępowaniem stanu depresyjnego.

W tabeli poniżej działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, a częstość występowania określono następująco:

Bardzo często (>1/10);

Często (>1/100 do <1/10);

Niezbyt często (>1/1 000 do <1/100);

Rzadko (>1/10 000 do <1/1 000);

Bardzo rzadko (<1/10 000).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza, leukopenia, eozynofilia, małopłytkowość.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiponatremia.
	Rzadko	Zmniejszone łaknienie.
	Nieznana	Anoreksja, wahania poziomu cukru we krwi.
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Agresja.
	Często	Stan splątania, zmniejszone libido, niepokój.
	Niezbyt często	Hipomania, mania, lęk, bezsenność, koszmary senne.
	Rzadko	Majaczenie (u pacjentów w podeszłym wieku), omamy, myśli lub zachowania samobójcze*.
	Nieznana	Paranoja.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyszartria).
	Często	Zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja.
	Niezbyt często	Drgawki.
	Bardzo rzadko	Akatyzja, polineuropatia.
	Nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe.

Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia akomodacji.
	Często	Rozszerzenie źrenic.
	Bardzo rzadko	Ostra jaskra.
	Nieznana	Suchość oka.
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne.
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca, tachykardia
	Często	Blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa.
	Rzadko	Arytmia.
	Bardzo rzadko	Kardiomiopatie, <i>torsade de pointes</i> .
	Nieznana	Zapalenia mięśnia sercowego z nadwrażliwości.
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie ortostatyczne.
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze.
	Nieznana	Hipertermia.
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zatkany nos.
	Bardzo rzadko	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i, odpowiednio, tkanki płucnej (zapalenie pęcherzyków płucnych, Zespół Löfflera).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności.
	Niezbyt często	Biegunka, wymioty, obrzęk języka.
	Rzadko	Powiększenie gruczołów ślinowych, porażenna niedrożność jelita.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczka.
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).
	Nieznana	Zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna potliwość.
	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy.
	Rzadko	Łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło.
	Nieznana	Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia mikcji.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu.
	Często	Zaburzenia erekcji.
	Niezbyt często	Mlekokot.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Ginekomastia.
	Często	Zmęczenie, uczucie pragnienia.
	Rzadko	Gorączka.
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała.
	Często	Nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym.
	Niezbyt często	Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.
	Rzadko	Zmniejszenie masy ciała. Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

*Zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych podczas leczenia lub zaraz po zakończeniu leczenia amitryptyliną (patrz punkt 4.4).

W związku z leczeniem amitryptyliną notowano ciężkie niepożądane reakcje skórne (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), w tym reakcję polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) (patrz punkt 4.4).

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych SSRI i TLPD. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka jest nieznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przeciwocholinergiczne: Rozszerzenie źrenic, tachykardia, zatrzymanie moczu, suchość błon śluzowych, zmniejszenie ruchów perystaltycznych jelit. Drgawki. Gorączka. Nagłe wystąpienie depresji OUN. Obniżona świadomość postępująca w śpiączkę. Depresja oddechowa.

Objawy kardiologiczne: Arytmie (tachyarytmie komorowe, *torsade de pointes*, migotanie komór). Zapis EKG charakterystycznie wykazywał wydłużony odstęp PR, poszerzenie zespołu QRS, wydłużenie odstępu QT, spłaszczenie lub inwersję załamka T, obniżenie odcinka ST i różne stopnie bloku serca postępującego do zatrzymania akcji serca. Poszerzenie zespołu QRS zazwyczaj dobrze koreluje ze stopniem toksyczności po ostrym przedawkowaniu. Niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs kardiogeny. Kwasica metaboliczna, hipokaliemia, hiponatremia. W zgłoszeniach składanych w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu oraz w piśmiennictwie opisywano po przedawkowaniu amitryptyliny przypadki ujawnienia się zespołu Brugadów i zapisów EKG charakterystycznych dla tego zespołu (BEP, ang. *Brugada ECG patterns*).

Spożycie 750 mg amitryptyliny lub więcej przez osobę dorosłą może prowadzić do poważnej toksyczności. Skutki przedawkowania będą nasilone, jeśli jednocześnie spożyto alkohol i inne leki psychotropowe. Istnieje znaczna zmienność osobnicza w zakresie odpowiedzi na przedawkowanie.

Przedawkowanie amitryptyliny u dzieci może prowadzić do poważnych konsekwencji. Dzieci są szczególnie podatne na wystąpienie śpiączki, kardiotoxyczności, depresji oddechowej, napadów drgawek, hiponatremii, letargu, częstoskurczu zatokowego, senności, nudności, wymiotów i hiperglykemii.

Podczas przebudzenia może ponownie wystąpić splątanie, niepokój i omamy oraz ataksja.

Leczenie

1. Przyjęcie do szpitala (oddział intensywnej opieki medycznej), jeśli wymagane. Leczenie jest objawowe i wspomagające.

2. Ocena i leczenie dróg oddechowych, oddychania i krążenia zgodnie z potrzebą. Zapewnienie dostępu iv. Dokładne monitorowanie, nawet w pozornie niepowikłanych przypadkach.
3. Badanie w kierunku cech klinicznych. Kontrola mocznika i elektrolitów—obserwacja w kierunku niskiego stężenia potasu i monitorowanie ilości moczu wydalonego w jednostce czasu. Kontrola gazometrii krwi tętniczej—obserwacja w kierunku kwasicy. Wykonanie elektrokardiogramu—obserwacja w kierunku QRS>0,16 sekund.
4. Nie należy podawać flumazenilu w celu odwrócenia toksyczności benzodiazepin w przypadku łącznego przedawkowania kilku produktów.
5. Płukanie żołądka można rozważać tylko w ciągu jednej godziny od potencjalnie śmiertelnego przedawkowania.
6. Podać 50 g węgla aktywnego, jeśli minęło mniej niż jedna godzina od spożycia.
7. Drożność dróg oddechowych utrzymywać poprzez intubację, w razie potrzeby. Zaleca się zastosowanie respiratora, aby zapobiec ewentualnemu zatrzymaniu czynności oddechowej. Ciągłe monitorować EKG czynności serca przez 3-5 dni. W następujących stanach leczenie będzie podejmowane na podstawie oceny konkretnego przypadku:
 - szerokie odstępy QRS, niewydolność serca i komorowe zaburzenia rytmu serca
 - niewydolność krążenia
 - niedociśnienie
 - hipertermia
 - konwulsje
 - kwasica metaboliczna.
8. Niepokój i drgawki można leczyć diazepamem.
9. Pacjentów z objawami przedmiotowymi toksyczności należy monitorować przez minimum 12 godzin.
10. Monitorować rabinomiolizę, jeśli pacjent pozostaje nieprzytomny przez dłuższy czas.
11. Przedawkowanie jest często zamierzone, pacjenci mogą więc podejmować kolejne próby samobójcze podczas rekonwalescencji. W tej klasie leków zdarzały się zgony z przedawkowania zamierzonego lub przypadkowego .

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne, nieselektywne inhibitory wychwyty zwrotnego monoamin (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny).

Kod ATC: N 06 AA 09

Mechanizm działania

Amitryptylina jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym i lekiem przeciwbólowym. Wykazuje wyraźne właściwości przeciwocholinergiczne i uspokajające. Zapobiega wychwytowi zwrotnemu i tym samym inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach nerwowych. Zapobieganie wychwytowi zwrotnemu tych neuroprzekaźników monoaminowych nasila ich działanie w mózgu. Wydaje się to powiązane z działaniem przeciwdepresyjnym.

Mechanizm działania obejmuje również działanie blokujące kanały jonowe: kanał sodowy, potasowy i NMDA na poziomie ośrodkowym i rdzenia kręgowego. Wpływ na noradrenalinę, sód i NMDA to znane mechanizmy uczestniczące w zmniejszaniu bólu neuropatycznego, leczeniu profilaktycznym przewlekłych napięciowych bólów głowy i leczeniu profilaktycznym migreny. Działanie amitryptyliny zmniejszające ból nie jest związane z jej właściwościami przeciwdepresyjnymi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wykazują w różnym stopniu powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych H1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny w następujących wskazaniach u dorosłych:

- leczenie dużego zaburzenia depresyjnego
- leczenie bólu neuropatycznego
- profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy
- profilaktyka migreny.

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny w leczeniu moczenia nocnego dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 4.1).

Zalecane dawki są podane w punkcie 4.2. W leczeniu depresji stosowano dawki wynoszące maksymalnie 200 mg na dobę, a czasami, tylko w szpitalu, maksymalnie 300 mg na dobę u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Działania przeciwdepresyjne i przeciwbólowe zazwyczaj występują po 2-4 tygodniach. Działanie uspokajające nie jest opóźnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Tabletki powlekane

Doustne podawanie tabletek prowadzi do maksymalnego stężenia w surowicy po około 4 godzinach. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ godziny; zakres 1,93-7,98 godziny). Po podaniu doustnym 50 mg średnie $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; zakres 10,85-45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; zakres 39,06-164,52 nmol/l). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 53% ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; zakres 0,219-0,756).

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β, szacowana po podaniu dożylnym, wynosi 1221 l $\pm$ 280 ; zakres 769-1702 l (16 ± 3 l/kg).

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 95%.

Amitryptylina i główny metabolit nortryptylina przenikają przez barierę łożyskową.

U kobiet karmiących piersią amitryptylina i nortryptylina są wydalone w małych ilościach z mlekiem. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w osoczu u kobiet wynosi około 1:1. Szacowane dobowe narażenie niemowlęcia (na amitryptylinę + nortryptylinę) wynosi średnio 2% odpowiednich, związanych z masą ciała dawek amitryptyliny stosowanych u matki (w mg/kg) (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

In vitro metabolizm amitryptyliny odbywa się głównie poprzez demetylację (CYP2C19, CYP3A4) i hydroksylację (CYP2D6), a następnie wiązanie z kwasem glukuronowym. Innymi zaangażowanymi izoenzymami są CYP1A2 i CYP2C9. Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu. Głównym aktywnym metabolitem jest amina drugorzędowa, nortryptylina.

Nortryptylina jest silniejszym inhibitorem wychwytu noradrenaliny niż serotoniny, podczas gdy amitryptylina hamuje w takim samym stopniu wychwyt noradrenaliny i serotoniny. Inne metabolity, takie jak cis- i trans-10-hydroksyamintryptylina oraz cis- i trans-10-hydroksynortryptylina, mają taki sam profil jak nortryptylina, ale są znacznie słabsze. Demetylonortryptylina i N-tlenek amitryptyliny są obecne w osoczu tylko w bardzo małych ilościach. Ten ostatni jest prawie nieaktywny. Wszystkie metabolity są mniej przeciwcholinergiczne niż amitryptylina i nortryptylina. W osoczu ilość całkowitej 10-hydroksynortryptyliny dominuje, ale większość metabolitów jest związana.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) amitryptyliny po podaniu doustnym wynosi około 25 godzin ($24,65 \pm 6,31$ godzin; zakres $16,49-40,36$ godzin). Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl_s) wynosi $39,24 \pm 10,18$ l/h, zakres $24,53-53,73$ l/h.

Wydalanie następuje głównie z moczem. Eliminacja niezmienionej amitryptyliny przez nerki jest nieznaczna (około 2%).

Stężenie amitryptyliny + nortryptyliny w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu tygodnia u większości pacjentów. W stanie stacjonarnym stężenie w osoczu obejmuje w przybliżeniu równe części amitryptyliny i nortryptyliny przez całą dobę po konwencjonalnym leczeniu tabletkami 3 razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższe okresy półtrwania i mniejsze wartości klirensu po podaniu doustnym (Cl_o) z powodu wolniejszego metabolizmu.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszać wydalenie przez wątrobę, prowadząc do większego stężenia w osoczu, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania leku tym pacjentom (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek nie ma wpływu na kinetykę.

Polimorfizm

Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu (CYP2D6 i CYP2C19) (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenie amitryptyliny i nortryptyliny w osoczu zmieniają się bardzo znacznie międzypersonalnie i nie określono prostej korelacji z odpowiedzią terapeutyczną.

Stężenie terapeutyczne w osoczu w dużej depresji wynosi około 80-200 ng/ml ($\approx 280-700$ nmol/l) (dla amitryptyliny + nortryptyliny). Stężenie powyżej 300-400 ng/ml jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń przewodzenia serca w odniesieniu do długiego zespołu długiego QRS lub bloku przedsionkowo-komorowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amitryptylina hamowała kanały jonowe, które są odpowiedzialne za repolaryzację serca (kanały hERG), w górnym mikromolarnym zakresie stężenia terapeutycznego w osoczu. Dlatego amitryptylina może zwiększać ryzyko arytmii serca (patrz punkt 4.4).

Potencjał genotoksyczny amitryptyliny oceniano w różnych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż wyniki tych badań były częściowo sprzeczne, nie można wykluczyć zwłaszcza możliwości wywoływania aberracji chromosomowych. Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości.

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość nie obserwowano działania teratogennego u myszy, szczurów ani królików w przypadku doustnego podawania amitryptyliny w dawkach 2-40 mg/kg/mc./dobę (do 13-krotności maksymalnej zalecanej dawki amitryptyliny u ludzi, wynoszącej 150 mg/dobę lub 3 mg/kg/dobę dla pacjenta o masie ciała 50 kg). Jednak dane z piśmiennictwa sugerowały ryzyko wad rozwojowych i opóźnień kostnienia u myszy, chomików, szczurów i królików dla 9-33-krotności maksymalnej zalecanej dawki. Wystąpił możliwy związek z wpływem na płodność u szczurów, czyli mniejszy wskaźnik ciąży. Przyczyna wpływu na płodność jest nieznana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Disodu edetynian
Talk
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Kwas cytrynowy jednowodny
Trietylu cytrynian
Polisorbat 80
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Symetykon emulsja

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
60 szt. (2 blistry po 30 szt.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10490

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.04.2004 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16.07.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO