POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amyzol 10 mg filmsko obložene tablete
Amyzol 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg amitriptilinijevega klorida.
Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg amitriptilinijevega klorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Ena 10 mg filmsko obložena tableta vsebuje 52,5 mg laktoze monohidrata.
Ena 25 mg filmsko obložena tableta vsebuje 49,7 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta
Amyzol 10 mg filmsko obložene tablete so svetlo modre, trikotne, bikonveksne.
Amyzol 25 mg filmsko obložene tablete so rumene, trikotne, bikonveksne s posnetimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amyzol je indicirano za:
- zdravljenje hude depresije pri odraslih,
- zdravljenje nevropatske bolečine pri odraslih,
- preprečevanje kroničnega glavobola tenzijskega tipa pri odraslih,
- preprečevanje migrene pri odraslih,
- zdravljenje nočne enureze pri otrocih, starih 6 let in več, ko je bila organska patologija, vključno s spino bifido in podobnimi stanji, izključena in ki se niso odzvali na zdravljenje z zdravili, vključno s spazmolitiki in vazopresinu sorodnimi zdravili, ali druga zdravljenja brez zdravil. To zdravilo smejo predpisovati samo zdravniki z izkušnjami pri obravnavi trdovratne enureze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vseh farmacevtskih oblik/jakosti ni mogoče uporabiti pri vseh shemah odmerjanja. Za začetne odmerke in vsa nadaljnja zvečanja odmerkov je treba izbrati ustrezno obliko/jakost zdravila.

Huda depresija

Zdravljenje je treba začeti z majhnim odmerkom in ga nato postopno povečevati. Pri tem je treba skrbno spremljati klinični odziv in znake morebitnega neprenašanja zdravila.

Odrasli
Začetni odmerek je 25 mg dvakrat na dan (50 mg na dan). Po potrebi se lahko odmerek poveča po 25 mg vsak drugi dan do 150 mg na dan, razdeljeno na dva odmerka.

Vzdrževalni odmerek je najmanjši učinkoviti odmerek.

Starejši bolniki, stari več kot 65 let in bolniki s srčno-žilno boleznijo
Začetni odmerek je 10 mg – 25 mg.

Dnevni odmerek se lahko povečuje do 100 mg – 150 mg, razdeljeno na dva odmerka, odvisno od odziva posameznega bolnika in prenašanja zdravila.
Dnevne odmerke, večje od 100 mg, je treba uporabljati previdno.

Vzdrževalni odmerek je najmanjši učinkoviti odmerek.

Pediatrična populacija
Amitriptilina se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj varnost in učinkovitost nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja
Antidepresivni učinek običajno nastopi po 2 – 4 tednih. Zdravljenje z antidepresivi je simptomatsko in se mora zato nadaljevati ustrezno dolgo, običajno do 6 mesecev po okrevanju, da se prepreči ponovitev.

<u>Nevropatska bolečina, preprečevanje kroničnega glavobola tenzijskega tipa in preprečevanje migrene</u>

Pri vsakem posameznem bolniku je treba odmerek titrirati do odmerka, ki zagotavlja ustrezno analgezijo z neželenimi učinki na zdravilo, ki jih še lahko prenaša. Na splošno je treba uporabiti najmanjši učinkovit odmerek in to najkrajši čas, potreben za zdravljenje simptomov.

Odrasli

Priporočeni odmerki so 25 mg – 75 mg na dan zvečer. Odmerke, večje od 100 mg, je treba uporabljati previdno.
Začetni odmerek mora biti 10 mg – 25 mg zvečer. Odmerke je mogoče povečati po 10 mg ali 25 mg na vsake 3 do 7 dni, kot jih bolnik prenaša.

Odmerek se lahko jemlje enkrat na dan ali se razdeli na dva odmerka. Enkratni odmerek nad 75 mg ni priporočljiv.

Analgetični učinek je običajno opazen po 2 do 4 tednih zdravljenja.

Starejši bolniki, stari več kot 65 let in bolniki s srčno-žilno boleznijo
Priporočeni začetni odmerek je 10 mg – 25 mg zvečer.

Odmerke, večje od 75 mg, je treba uporabljati previdno.

Na splošno se priporoča, da se zdravljenje začne z nižjim odmerkom, kot je priporočeno za odrasle. Glede na odziv posameznega bolnika in prenašanje zdravila, se odmerek lahko povečuje.

Pediatrična populacija
Amitriptilina se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, saj varnost in učinkovitost nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4).

Trajanje zdravljenja
Nevropatska bolečina
Zdravljenje je simptomatsko, zato je treba z njim nadaljevati ustrezno dolgo. Mnoge bolnike bo morda treba zdraviti več let. Za potrditev primernosti zdravljenja za bolnika, se priporočajo redne ponovne ocene zdravljenja.

Preprečevanje kroničnega glavobola tenzijskega tipa in preprečevanje migrene pri odraslih
Zdravljenje je treba nadaljevati ustrezno dolgo. Za potrditev primernosti zdravljenja za bolnika, se priporočajo redne ponovne ocene zdravljenja.

Nočna enureza

Pediatrična populacija
Priporočeni odmerki so:
- otroci, stari od 6 do 10 let: 10 mg– 20 mg. Pri tej starostni skupini je treba uporabiti primernejšo farmacevtsko obliko zdravila.
- otroci, stari 11 let in več: 25 mg – 50 mg na dan.

Odmerek je treba povečevati postopno.

Odmerek je treba dati 1 – 1,5 ure pred spanjem.

Pred uvedbo zdravljenja z amitriptilinom je treba narediti EKG, da se izključi sindrom podaljšanega intervala QT.

Cikel zdravljenja ne sme biti daljši kot 3 mesece.

Če je potrebnih več ciklov zdravljenja z amitriptilinom, je treba vsake 3 mesece opraviti zdravniški pregled.

Pri prenehanju zdravljenja je treba odmerek amitriptilina zmanjševati postopno.

Posebne populacije

Zmanjšano delovanje ledvic
To zdravilo se lahko bolnikom z ledvično odpovedjo daje v običajnih odmerkih.

Zmanjšano delovanje jeter
Priporočljivo je previdno odmerjanje in če je možno, določitev serumske vrednosti zdravila.

Zaviralci citokroma P450 CYP2D6

Glede na odziv bolnika je treba razmisliti o nižjem odmerku amitriptilina, če se zdravljenju z amitriptilinom doda močan zaviralec CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (glejte poglavje 4.5).

Znani slabi presnavljalci CYP2D6 ali CYP2C19
Ti bolniki imajo v plazmi morda večje koncentracije amitriptilina in njegovega aktivnega presnovka nortriptilina. Razmisliti je treba o 50-odstotnem zmanjšanju priporočenega začetnega odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Amyzol je namenjeno za peroralno uporabo.
Tablete je treba pogoltniti z vodo.

Prenehanje zdravljenja

Pri prenehanju zdravljenja je treba odmerek zdravila zmanjševati postopno več tednov.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Nedavno preboleli miokardni infarkt; katera koli stopnja srčnega bloka ali motnje srčnega ritma in koronarna insuficienca.

Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze (MAOI - *monoamine oxidase inhibitors*) je kontraindicirano (glejte poglavje 4.5).
Sočasno dajanje amitriptilina in zaviralcev MAO lahko povzroči serotoninski sindrom (kombinacija simptomov, ki lahko vključujejo agitacijo, zmedenost, tremor, mioklonus in hipertermijo).

Zdravljenje z amitriptilinom se lahko uvede 14 dni po prekinitvi zdravljenja z ireverzibilnimi neselektivnimi zaviralci MAO in vsaj en dan po prekinitvi zdravljenja z reverzibilnim moklobemidom. Zdravljenje z zaviralci MAO se lahko uvede 14 dni po prekinitvi zdravljenja z amitriptilinom.

Huda bolezen jeter.

Otroci, mlajši od 6 let.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri velikih odmerkih se lahko pojavijo srčne aritmije in huda hipotenzija. Pojavijo se lahko tudi pri bolnikih s prisotno boleznijo srca, ki jemljejo običajne odmerke.

Podaljšanje intervala QT

V obdobju trženja so poročali o podaljšanju intervala QT in aritmijah. Previdnost je potrebna pri bolnikih s klinično pomembno bradikardijo, pri bolnikih z nekompenziranim srčnim popuščanjem ali pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki podaljšajo interval QT. Znano je, da motnje v ravnovesju elektrolitov (hipokaliemija, hiperkaliemija, hipomagneziemija) povečajo tveganje za aritmije.

Anestetiki, ki se uporabijo med zdravljenjem s tri-/tetracikličnimi antidepresivi, lahko povečajo tveganje za aritmije in hipotenzijo. Če je možno, je treba več dni pred kirurškim posegom zdravljenje prekiniti; če je potreben nujen kirurški poseg, je treba anesteziologa obvestiti o zdravljenju bolnika z amitriptilinom.

Pri dajanju amitriptilina bolnikom s hipertirozo ali bolnikom, ki prejemajo zdravila za zdravljenje ščitnice, je potrebna velika previdnost, saj lahko pride do srčnih aritmij.

Starejši bolniki so še posebno dovzetni za ortostatsko hipotenzijo.

Bolniki s konvulzijami, zastojem seča, hipertrofijo prostate, hipertiroidizmom, paranoidnimi simptomi in napredovalo boleznijo jeter ali srčno-žilno boleznijo, stenozo pilorusa in paralitičnim ileusom morajo to zdravilo uporabljati previdno.

Pri bolnikih z redko boleznijo plitvega sprednjega prekata očesa in ozkega zakotja lahko zaradi razširjenja zenic povzroči akutni glavkom.

Samomor/samomorilne misli

Depresija je povezana s povečanim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). Takšno tveganje obstaja, vse dokler ne pride do znatnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo v prvih ali več tednih zdravljenja, je treba bolnike skrbno nadzirati, dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi okrevanja lahko poveča. Znano je, da je tveganje za samomorilne misli ali poskuse samomora pri bolnikih z anamnezo s samomorom povezanih dogodkov, in pri bolnikih, ki kažejo samomorilno mišljenje že pred začetkom zdravljenja, večje, zato jih je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati. Metaanaliza s placebom kontroliranih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala povečano tveganje za samomorilno vedenje pri bolnikih, mlajših od 25 let, ki so prejemali antidepresive v primerjavi s tistimi, ki so prejemali placebo.
Pri zdravljenju s tem zdravilom je treba na začetku in po spremembah odmerka bolnike skrbno nadzorovati, predvsem tiste, pri katerih obstaja veliko tveganje. Bolnike (in njihove negovalce) je treba opozoriti, da je potreben nadzor glede kliničnega poslabšanja, samomorilnega vedenja ali misli, nenavadnih vedenjskih sprememb, in da se morajo v primeru teh simptomov takoj posvetovati z zdravnikom.

Pri manično-depresivnih bolnikih se lahko pojavi premik proti manični fazi. Če pri bolniku pride do manične faze, je treba dajanje amitriptilina prekiniti.

Kot je opisano za druge psihotropne snovi, lahko amitriptilin spremeni odziv na insulin in glukozo, zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo prilagoditi antidiabetično zdravljenje; poleg tega lahko sama depresivna bolezen vpliva na ravnovesje glukoze pri bolniku.

O hiperpireksiji pri uporabi tricikličnih antidepresivov so poročali kadar so jih uporabili z antiholinergiki ali nevroleptiki, predvsem v vročem vremenu.

Po daljši uporabi lahko nenadno prenehanje zdravljenja povzroči odtegnitvene simptome, kot so glavobol, splošno slabo počutje, nespečnost in razdražljivost.

Pri bolnikih, ki prejemajo selektivne zaviralce ponovnega privzema serotonina, je treba amitriptilin uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Nočna enureza

Pred uvedbo zdravljenja z amitriptilinom je treba narediti EKG, da se izključi sindrom podaljšanega intervala QT.
Za zdravljenje enureze amitriptilina ni dovoljeno kombinirati z drugimi antiholinergiki.
V zgodnjem obdobju zdravljenja z antidepresivi za druge motnje kot depresijo se lahko pojavijo samomorilne misli in samomorilno vedenje, zato je treba pri zdravljenju bolnikov z enurezo upoštevati enake previdnostne ukrepe kot pri zdravljenju bolnikov z depresijo.

Pediatrična populacija
Podatkov o varnosti zdravila po dolgotrajnem zdravljenju pri otrocih in mladostnikih v zvezi z rastjo, dozorevanjem in kognitivnim ter vedenjskim razvojem ni na voljo (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo Amyzol vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo Amyzol 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje natrij:
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na filmsko obloženo tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možnost vpliva amitriptilina na delovanje drugih zdravil

Kontraindicirane kombinacije

Zaviralci MAO (neselektivni in selektivni zaviralci MAO A (moklobemid) in B (selegilin)) – tveganje za pojav »serotoninskega sindroma« (glejte poglavje 4.3).

Kombinacije, ki se ne priporočajo
Simpatomimetične učinkovine: Amitriptilin lahko okrepi kardiovaskularne učinke adrenalina, efedrina, izoprenalina, noradrenalina, fenilefrina in fenilpropanolamina (npr. vsebovanih v lokalnih in splošnih anestetikih in nosnih dekongestivih).

Zaviralci adrenergičnih nevronov: Triciklični antidepresivi lahko izničijo antihipertenzivne učinke centralno delujočih antihipertenzivov, kot so gvanetidin, betanidin, reserpin, klonidin in metildopa. Med zdravljenjem s tricikličnimi antidepresivi je priporočljivo spremljati antihipertenzivno zdravljenje.

Antiholinergična zdravila: Triciklični antidepresivi lahko okrepijo učinke teh zdravil na oko, osrednje živčevje, črevesje in mehur; sočasni uporabi se je treba izogibati zaradi povečanega tveganja za paralitični ileus, hiperpireksijo itd.

Zdravila, ki podaljšajo interval QT, vključno z antiaritmiki, kot je kinidin, antihistaminikoma astemizolom in terfenadinom, nekaterimi antipsihotiki (zlasti pimozid in sertindol), cisaprid, halofantrin in sotalol, lahko povečajo možnost za pojav ventrikularnih aritmij, če se jemljejo skupaj s tricikličnimi antidepresivi.
Pri sočasni uporabi amitriptilina in metadona je potrebna previdnost zaradi možnih aditivnih učinkov na interval QT in povečanega tveganja za resne kardiovaskularne učinke.

Previdnost je potrebna tudi pri sočasnem dajanju amitriptilina in diuretikov, ki inducirajo hipokaliemijo (npr. furosemid).

Tioridazin: Sočasnemu dajanju amitriptilina in tioridazina (substrat CYP2D6) se je treba izogibati zaradi zaviranja presnove tioridazina in posledično povečanega tveganja za neželene učinke na srce.

Tramadol: Sočasna uporaba tramadola (substrat CYP2D6) in tricikličnih antidepresivov (TCA), kot je amitriptilin, poveča tveganje za epileptične napade in serotoninski sindrom. Ta kombinacija lahko dodatno zavira presnovo tramadola v aktivni presnovek in s tem poveča koncentracije tramadola, kar lahko povzroči opioidno toksičnost.

Antimikotiki, kot sta flukonazol in terbinafin, povečajo koncentracije tricikličnih antidepresivov v serumu in posledično njihovo toksičnost. Pojavila sta se sinkopa in *torsade de pointes*.

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Zaviralci osrednjega živčevja: Amitriptilin lahko poveča sedativne učinke alkohola, barbituratov in drugih zaviralcev osrednjega živčevja.

Možnost vpliva drugih zdravil na delovanje amitriptilina

Triciklični antidepresivi (TCA), vključno z amitriptilinom, se presnavljajo predvsem z izoencimoma CYP2D6 in CYP2C19 jetrnega citokroma P450, ki sta v populaciji polimorfna. Drugi izoencimi, ki sodelujejo pri presnovi amitriptilina, so CYP3A4, CYP1A2 in CYP2C9.

Zaviralci CYP2D6: Izoencim CYP2D6 lahko zavirajo številna zdravila, npr. nevroleptiki, zaviralci ponovnega privzema serotonina, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in antiaritmiki. Močni zaviralci CYP2D6 so na primer bupropion, fluoksetin, paroksetin in kinidin. Ta zdravila lahko pomembno zmanjšajo presnovo TCA in močno povečajo koncentracije v plazmi. Razmislite o spremljanju ravni TCA v plazmi, ko se TCA dajejo sočasno z drugim zdravilom, za katerega je znano, da zavira CYP2D6. Morda bo treba prilagoditi odmerek amitriptilina (glejte poglavje 4.2).

Drugi zaviralci citokroma P450: Cimetidin, metilfenidat in zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem in verapamil) lahko povečajo ravni tricikličnih antidepresivov v plazmi in posledično njihovo toksičnost. Opazili so, da antimikotiki, kot sta flukonazol (zaviralec CYP2C9) in terbinafin (zaviralec CYP2D6), povečajo ravni amitriptilina in nortriptilina v serumu.

Amitriptilin se v manjši meri presnavlja z izoencimoma CYP3A4 in CYP1A2. Vendar pa se je pokazalo, da fluvoksamin (močan zaviralec CYP1A2) poveča koncentracije amitriptilina v plazmi, zato se je treba tej kombinaciji izogibati. Pri sočasni uporabi amitriptilina in močnih zaviralcev CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol in ritonavir, so možne klinično pomembne interakcije.

Triciklični antidepresivi in nevroleptiki lahko svojo presnovo vzajemno zavirajo; to lahko povzroči nižji prag za konvulzije in epileptične napade. Morda bo treba prilagoditi odmerek teh zdravil.

Induktorji citokroma P450: Peroralni kontraceptivi, rifampicin, fenitoin, barbiturati, karbamazepin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*) lahko povečajo presnovo tricikličnih

antidepresivov in povzročijo zmanjšanje ravni tricikličnih antidepresivov v plazmi in zmanjšan odziv na antidepresive.

V prisotnosti etanola so se povečale proste koncentracije amitriptilina in nortriptilina v plazmi.

Natrijev valproat in valpromid lahko povečata plazemske koncentracije amitriptilina. Priporoča se klinično spremljanje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je malo kliničnih podatkov o izpostavljenosti amitriptilinu med nosečnostjo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).
Med nosečnostjo se uporaba amitriptilina ne priporoča, razen če je nujno potreben, in le po skrbni presoji razmerja med tveganji in koristmi.

Ob dolgotrajni uporabi in po dajanju v zadnjih tednih nosečnosti se lahko pri novorojencu pojavijo odtegnitveni simptomi. Ti lahko vključujejo razdražljivost, hipertonijo, tremor, neredno dihanje, slabo pitje in glasno jokanje ter možne antiholinergične simptome (zastajanje urina, zaprtje).

Dojenje

Amitriptilin in njegovi presnovki se izločajo v materino mleko (to ustreza 0,6 % – 1 % odmerka za mater). Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tem zdravilom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Pri podganah je amitriptilin zmanjšal stopnjo brejosti (glejte poglavje 5.3). Podatkov o vplivu amitriptilina na plodnost ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amitriptilin je pomirjevalo. Bolniki, ki jim je bilo predpisano psihotropno zdravilo, lahko pričakujejo poslabšanje splošne pozornosti in koncentracije, zato jih je treba opozoriti glede njihove sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. Ti neželeni učinki so lahko hujši pri sočasnem uživanju alkohola.

4.8 Neželeni učinki

Amitriptilin lahko povzroči neželene učinke, podobne tistim pri drugih tricikličnih antidepresivih. Nekateri spodaj omenjeni neželeni učinki, npr. glavobol, tremor, motnje pozornosti, zaprtje in zmanjšan libido so lahko tudi simptomi depresije, ki običajno oslabijo, ko se depresivno stanje izboljša.

V spodnji preglednici je uporabljen naslednji dogovor:
Organski sistemi/neželeni učinki po MedDRA;

Zelo pogosti (≥ 1/10); Pogosti (> 1/100, < 1/10); Občasni (> 1/1.000, < 1/100); Redki (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Zelo redki (< 1/10.000); Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistemi po MedDRA	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	depresija kostnega mozga, agranulocitoza, levkopenija, eozinofilija, trombocitopenija.
Presnovne in prehranske motnje	redki	zmanjšan apetit
	neznana pogostnost	anoreksija, zvišanje ali znižanje ravni krvnega sladkorja
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	agresivnost
	pogosti	stanje zmedenosti, zmanjšan libido, agitacija
	občasni	hipomanija, manija, anksioznost, nespečnost, nočne more
	redki	delirij (pri starejših bolnikih), halucinacije, samomorilne misli ali vedenje*
	neznana pogostnost	paranoja
Bolezni živčevja	zelo pogosti	somnolenca, tremor, omotica, glavobol, dremavost, motnja govora (disartrija)
	pogosti	motnje pozornosti, disgevzija, parestezija, ataksija
	občasni	konvulzije
	zelo redki	akatizija, polinevropatija
	neznana pogostnost	ekstrapiramidna motnja
Očesne bolezni	zelo pogosti	motnje akomodacije
	pogosti	midriaza
	zelo redki	akutni glavkom
	neznana pogostnost	suhe oči
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus
Srčne bolezni	zelo pogosti	palpitacije, tahikardija
	pogosti	atrioventrikularni blok, kračni blok
	občasni	kolaps, poslabšanje srčnega popuščanja
	redki	aritmija
	zelo redki	kardiomiopatije, *torsade de pointes*
	neznana pogostnost	preobčutljivostni miokarditis
Žilne bolezni	zelo pogosti	ortostatska hipotenzija
	občasni	hipertenzija

	neznana pogostnost	hipertermija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	zamašen nos
	zelo redki	alergijsko vnetje pljučnih alveolov ali pljučnega tkiva (alveolitis, Loefflerjev sindrom)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	suha usta, zaprtje, navzea
	občasni	driska, bruhanje, edem jezika
	redki	povečanje žleze slinavke, paralitični ileus
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	okvara jeter (npr. holestaza jeter)
	redki	zlatenica
	neznana pogostnost	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo pogosti	hiperhidroza
	občasni	izpuščaj, urtikarija, edem obraza
	redki	alopecija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo
Bolezni sečil	pogosti	motnje mikturicije
	občasni	zastajanje urina
Motnje reprodukcije in dojk	pogosti	erektilna disfunkcija
	občasni	galaktoreja
	redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost, občutek žeje
	redki	pireksija
Preiskave	zelo pogosti	zvečanje telesne mase
	pogosti	nenormalne spremembe na elektrokardiogramu, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, podaljšanje kompleksa QRS na elektrokardiogramu, hiponatriemija
	občasni	zvišanje intraokularnega tlaka
	redki	zmanjšanje telesne mase, nenormalni testi delovanja jeter, povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, povečanje vrednosti transaminaz

*Med zdravljenjem z ali tik po zdravljenju z amitriptilinom so poročali o primerih samomorilnih misli ali vedenja (glejte poglavje 4.4).

Epidemiološke študije, opravljene predvsem pri bolnikih, starih 50 let, ali več, kažejo na povečano tveganje za zlome kosti pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce ponovnega privzema serotonina in triciklične antidepresive. Mehanizem, ki privede do tega tveganja, ni znan.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi
Antiholinergični simptomi: midriaza, tahikardija, zastajanje urina, suhe sluznice, upočasnjeno gibanje črevesja, konvulzije, zvišana telesna temperatura, nenadni pojav depresije osrednjega živčevja, zmanjšana zavest, ki napreduje v komo, depresija dihanja.

Srčni simptomi: aritmije (ventrikularne tahiaritmije, *torsade de pointes*, ventrikularna fibrilacija), na EKG se vidi značilno podaljšanje intervala PR, razširitev kompleksa QRS, podaljšanje intervala QT, izravnavo ali inverzijo vala T, depresijo segmenta ST in različne stopnje srčnega bloka, ki napredujejo do zastoja srca (razširitev kompleksa QRS je običajno povezano z resnostjo toksičnosti po akutnem prevelikem odmerjanju), srčno popuščanje, hipotenzija, kardiogeni šok, metabolna acidoza, hipokaliemija, hiponatriemija.

Zaužitje 750 mg ali več amitriptilina lahko pri odraslem povzroči resno toksičnost. Sočasno uživanje alkohola in drugih psihotropnih snovi okrepi učinke prevelikega odmerka. Med posameznimi bolniki so velike razlike glede odziva na preveliko odmerjanje. Za kardiotoksičnost, epileptične napade in hiponatriemijo so dovzetni predvsem otroci.

Med zbujanjem se lahko ponovno pojavijo zmedenost, vznemirjenost, halucinacije in ataksija.

Zdravljenje

1. Hospitalizacija (enota intenzivne nege), če je potrebna. Zdravljenje je simptomatsko in podporno.
2. ABC (*airway*, *breathing*, *circulation*) ocena in zdravljenje, kot je primerno. Zagotovitev i.v. dostopa. Skrbno spremljanje, tudi če je primer na videz nezapleten.
3. Klinični pregled. Preverjanje vrednosti sečnine in elektrolitov – posebna pozornost glede nizkih vrednosti kalija in izločanja urina. Preverjanje plinov v arterijski krvi – posebna pozornost glede acidoze. EKG – posebna pozornost na QRS > 0,16 sekunde.
4. Za zmanjšanje toksičnosti benzodiazepinov se ne sme uporabljati flumazenila v prevelikih odmerkih.
5. Izpiranje želodca je smiselno opraviti le v prvi uri prevelikega odmerka, ki je lahko smrten.
6. V prvi uri po zaužitju se da 50 g aktivnega oglja.

7. Če je potrebno, je treba vzdrževati prehodnost dihal z intubacijo. Zdravljenje z respiratorjem se priporoča za preprečevanje možnega zastoja dihanja. Nadaljnje spremljanje delovanja srca z EKG naslednje 3 do 5 dni. Zdravljenje naslednjih stanj se razlikuje od primera do primera:
- razširjeni interval QT, srčna odpoved in ventrikualrne aritmije,
- cirkulatorni kolaps,
- hipotenzija,
- hipertermija,
- konvulzije,
- metabolna acidoza.

8. Nemir in konvulzije se lahko zdravi z diazepamom.
9. Bolnike, ki kažejo znake toksičnosti, je treba spremljati vsaj 12 ur.
10. Spremljanje rabdomiolize, če je bil bolnik dlje časa nezavesten.
11. Ker je preveliko odmerjanje pogosto namerno, lahko bolniki v času okrevanja poskušajo narediti samomor na kakšen drug način. Prišlo je do primerov smrti pri namernem ali nenamernem prevelikem odmerjanju zdravil iz te skupine.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antidepresivi, neselektivni zaviralci privzema monoaminov, (triciklični antidepresivi)
Oznaka ATC: N06AA09

Mehanizem delovanja

Amitriptilin je triciklični antidepresiv in analgetik. Ima izrazite antiholinergične in sedativne lastnosti. Preprečuje ponovni privzem in s tem inaktivacijo noradrenalina in serotonina na živčnih končičih.
Preprečitev ponovnega privzema teh živčnih prenašalcev monoamina okrepi njihov učinek v možganih. Zdi se, da je to povezano z antidepresivnim delovanjem.

Mehanizem delovanja vključuje tudi zaviralni učinek ionskih kanalov na kanale natrija, kalija in NMDA v osrednjem živčevju in hrbtenjači Za noradrenalin, natrij in NMDA je znano, da sodelujejo pri vzdrževanju nevropatske bolečine, preprečevanju kroničnega glavobola tenzijskega tipa in preprečevanju migrene. Učinek amitriptilina na zmanjšanje bolečine ni povezan z njegovimi antidepresivnimi lastnostmi.

Triciklični antidepresivi imajo različno afiniteto do muskarinskih in histaminskih receptorjev H1.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost amitriptilina je bila dokazana pri zdravljenju naslednjih indikacij pri odraslih:
• huda depresija
• nevropatska bolečina
• preprečevanje kroničnega glavobola tenzijskega tipa
• preprečevanje migrene.

Učinkovitost in varnost amitriptilina je bila dokazana pri zdravljenju nočne enureze pri otrocih, starih 6 let in več (glejte poglavje 4.1).

Glede priporočenih odmerkov glejte poglavje 4.2. Za zdravljenje depresije so uporabili odmerke do 200 mg na dan in, občasno, do 300 mg na dan pri hudo depresivnih bolnikih, ki so se zdravili v bolnišnici.
Antidepresivni in analgetični učinki običajno nastopijo po 2 do 4 tednih; sedativno delovanje ni zakasnjeno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Maksimalne koncentracije v serumu so bile dosežene v približno 4 urah po peroralni uporabi tablet. (tmax = 3,89 ± 1,87 ur; razpon 1,93 – 7,98 ur). Po peroralni aplikaciji 50 mg je povprečna Cmax = 30,95 ± 9,61 ng/ml; razpon 10,85 – 45,70 ng/ml (111,57 ± 34,64 nmol/l; razpon 39,06 – 164,52 nmol/l). Povprečna absolutna biološka uporabnost je 53 % (Fabs = 0,527 ± 0,123; razpon 0,219 – 0,756).

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve $(V_d)_\beta$, ocenjen po intravenski uporabi, je 1221 l ± 280 l; razpon 769 – 1702 l (16 ± 3 l/kg).
Vezava na beljakovine v plazmi je približno 95 %.
Amitriptilin in njegov glavni presnovek nortriptilin prehajata skozi placento.

Pri doječih materah se amitriptilin in nortriptilin izločata v majhnih količinah z materinem mlekom. Razmerje med koncentracijo v materinem mleku/koncentracijo v plazmi pri ženskah je približno 1:1. Ocenjena dnevna izpostavljenost dojenčka (amitriptilin + nortriptilin) je povprečno 2 % odmerka amitriptilina (v mg/kg) glede na telesno maso matere (glejte poglavje 4.6).

Biotransformacija

Presnova amitriptilina *in vitro* poteka pretežno z demetilacijo (CYP2C19, CYP3A) in hidroksilacijo (CYP2D6), katerima sledi konjugacija z glukuronsko kislino. Druga dva izoencima, ki sodelujeta pri presnovi sta CYP1A2 in CYP2C9. Presnova je odvisna od genetskega polimorfizma. Glavni aktivni presnovek je sekundarni amin, nortriptilin.
Nortriptilin je močnejši zaviralec privzema noradrenalina kot serotonina, medtem ko amitriptilin enako dobro zavira privzem noradrenalina in serotonina. Drugi presnovki, kot so cis- in trans-10-hidroksiamitriptilin ter cis- in trans-10-hidroksinortriptilin, imajo enak profil kot nortriptilin, a so dosti bolj šibki. Demetilnortriptilin in amitriptilin N-oksid sta v plazmi prisotna v minimalnih količinah; slednji je skoraj neaktiven. Vsi presnovki imajo šibkejše antiholinergično delovanje kot amitriptilin in nortriptilin. Količina celokupnega 10-hidroksinortriptilina v plazmi prevladuje, vendar je večina presnovkov konjugiranih.

Izločanje
s
Razpolovni čas izločanja ($t_{½}$ β) amitriptilina po peroralni aplikaciji je približno 25 ur (24,65 ± 6,31 ure; razpon 16,49 – 40,36 ure). Povprečni sistemski očistek (Cl_s) je 39,24 ± 10,18 l/h, razpon 24,53–53,73 l/h.

Izločanje poteka pretežno s sečem. Izločanje nespremenjenega amitriptilina preko ledvic je nepomembno (približno 2 %).

Plazemska koncentracija amitriptilina + nortriptilina v stanju dinamičnega ravnovesja je pri večini bolnikov dosežena v enem tednu, plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja po 24 urah je pri zdravljenju z običajnimi tabletami trikrat na dan.v približno enakih delih sestavljena iz amitriptilina in nortriptilina.

Starejši bolniki
Pri starejših bolnikih so bile razpolovne dobe daljše, vrednosti peroralnega (Cl_o) očistka pa zmanjšane zaradi zmanjšane hitrosti presnove.

Zmanjšano delovanje jeter
Zaradi okvare jeter se lahko zmanjša izločanje preko jeter, kar povzroči večje ravni v plazmi, zato je pri odmerjanju zdravila tem bolnikom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Zmanjšano delovanje ledvic
Ledvična odpoved nima vpliva na kinetiko.

Polimorfizem
Presnova je odvisna od genetskega polimorfizma (CYP2D6 in CYP2C19) (glejte poglavje 4.2).

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje
Koncentracije amitriptilina in nortriptilina v plazmi se med posamezniki zelo razlikujejo; preprosta korelacija s terapevtskim odzivom ni bila dokazana.
Terapevtska koncentracija v plazmi pri hudi depresiji je približno 80 – 200 ng/ml (□□280 – 700 nmol/l) (za amitriptilin + nortriptilin). Ravni nad 300 – 400 ng/ml so povezane z večjim tveganjem za motnje prevodnosti srca kot so podaljšanje kompleksa QRS ali AV blok.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Amitriptilin zavira ionske kanale, ki so odgovorni za repolarizacijo srca (kanali hERG), v zgornjem mikromolarnem razponu terapevtskih koncentracij v plazmi. Zato lahko amitriptilin poveča tveganje za srčno aritmijo (glejte poglavje 4.4).

Genotoksični potencial amitriptilina so preučevali v različnih *in vitro* in *in vivo* študijah. Čeprav so te študije razkrile delno nasprotujoče izsledke, predvsem možnih kromosomskih aberacij ni mogoče izključiti. Dolgoročnih študij kancerogenosti niso izvedli.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja niso opazili teratogenih učinkov pri miših, podganah ali kuncih, ki so jim amitriptilin dajali peroralno v odmerkih 2 – 40 mg/kg/dan (do 13-kratnika največjega priporočenega odmerka amitriptilina pri ljudeh tj. 150 mg/dan ali 3 mg/kg/dan za 50-kg bolnika). Vendar podatki iz literature kažejo na tveganje za malformacije in zakasnelo zakostenevanje pri miših, hrčkih, podganah in kuncih pri 9-33-kratniku največjega priporočenega odmerka. Obstaja možna povezava z učinkom na plodnost pri podganah, in sicer manjša stopnja brejosti. Vzrok učinka na plodnost ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Amyzol 10 mg filmsko obložene tablete
Jedro:
– brezvodni koloidni silicijev dioksid
– mikrokristalna celuloza (E460)
– koruzni škrob
– indigotin (E132)
– laktoza monohidrat
– magnezijev stearat (E470b)
– smukec
– stearinska kislina
Obloga:
– indigotin (E132)
– hipromeloza (E464)
– makrogol 6000
– smukec
– titanov dioksid (E171)

Amyzol 25 mg filmsko obložene tablete
Jedro:
– brezvodni koloidni silicijev dioksid
– mikrokristalna celuloza (E460)
– koruzni škrob
– laktoza monohidrat
– magnezijev stearat (E470b)
– smukec
– stearinska kislina
Obloga:
– hipromeloza (E464)
– rumeni železov oksid (E172)
– makrogol 6000
– smukec
– titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 ºC.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Amyzol 10 mg filmsko obložene tablete: pretisni omot (Alu/PVC folija), škatle s 100 filmsko obloženimi tabletami (4 x 25) po 10 mg amitriptilinijevega klorida.

Amyzol 25 mg filmsko obložene tablete: pretisni omot (Alu/PVC folija), škatle s 30 filmsko obloženimi tabletami (3 x 10) po 25 mg amitriptilinijevega klorida.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/93/00183/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 2. 7. 1993
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 4. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20. 3. 2020