

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Amitriptyline Remedica, 10 mg, film tablete

Δ

Amitriptyline Remedica, 25 mg, film tablete

INN: amitriptilin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amitriptyline Remedica, 10 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 10 mg amitriptilin-hidrohlorida.

Amitriptyline Remedica, 25 mg, film tablete:

Jedna film tableta sadrži 25 mg amitriptilin-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Amitriptyline Remedica, 10 mg, film tablete:

Svetlo plave, okrugle film tablete.

Amitriptyline Remedica, 25 mg, film tablete:

Žute, okrugle film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Amitriptyline Remedica indikovao je:

- u terapiji velikog depresivnog poremećaja kod odraslih;
- u terapiji neuropatskog bola kod odraslih;
- u profilaksi hronične glavobolje tenzionog tipa (engl. *chronic tension type headache* - CTTH) kod odraslih;
- u profilaksi migrene kod odraslih;
- u terapiji noćnog mokrenja kod dece uzrasta 6 godina i starije, kada je isključena organska patologija kao što je na primer *spina bifida* i slična oboljenja, i nije postignut nikakav odgovor na ostale nefarmakološke i farmakološke metode, uključujući i spazmolitike i lekove povezane sa vazopresinom. Terapiju lekom Amitriptyline Remedica treba sprovoditi samo pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju noćnog mokrenja.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Nije moguće postići sve šeme doziranja sa svim farmaceutskim oblicima/jačinama. Za početne doze, kao i za naknadna povećanja doze treba odabrati odgovarajuću formulaciju/jačinu.

Veliki depresivni poremećaj

Lečenje treba započeti malim dozama i postepeno povećavati, pažljivo vodeći računa o kliničkom odgovoru i podnošljivosti leka.

Odrasli

Početna doza kod odraslih je 25 mg primenjena 2 puta dnevno (50 mg dnevno). Ukoliko je neophodno, doza se može povećavati svakog dana za 25 mg sve dok se ne dostigne doza od 150 mg dnevno podeljeno u dve doze.

Doza održavanja je najniža efektivna doza.

Pacijenti stariji od 65 godina i pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjem

Početna doza je od 10 mg – 25 mg dnevno.

Dnevna doza se može povećavati sve do 100 mg – 150 mg, podeljeno u dve doze, u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta i podnošljivosti.

Dnevne doze veće od 100 mg treba primenjivati uz oprez.

Doza održavanja je najniža efektivna doza.

Pedijatrijska populacija

Amitriptilin ne treba primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg od 18 godina, s obzirom da dugoročna bezbednost i efikasnost nije ustanovljena (videti odeljak 4.4).

Trajanje terapije

Antidepresivno dejstvo se obično uspostavlja nakon 2 - 4 nedelje. Terapija antidepresivima predstavlja simptomatsku terapiju pa se zato mora nastaviti u odgovarajućem vremenskom periodu, obično 6 meseci nakon oporavka, kako bi se smanjila mogućnost relapsa.

Neuropatski bol, profilaksa hronične glavobolje tenzionog tipa i profilaksa migrene kod odraslih

Pacijente treba individualno titrirati do doze koja obezbeđuje adekvatnu analgeziju sa podnošljivim neželjenim reakcijama na lek. Generalno, treba biti primenjena najniža efektivna doza u najkraćem vremenskom periodu potrebnom za lečenje simptoma.

Odrasli

Preporučene doze su 25 mg – 75 mg, primenjeno uveče. Doze koje su više od 100 mg treba primenjivati sa oprezom.

Početne doze su 10 mg – 25 mg, primenjeno uveče. Doza se može povećavati za 10 mg - 25 mg na svakih 3 – 7 dana u okviru granica podnošljivosti.

Potrebna doza može se primeniti jednom dnevno ili se može podeliti u dve doze. Ne preporučuje se primena pojedinačne doze od 75 mg.

Analgetičko dejstvo se obično uočava nakon 2 – 4 nedelje doziranja.

Pacijenti stariji od 65 godina i pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjem

Preporučena početna doza je 10 mg – 25 mg, primenjeno uveče. Doze iznad 75 mg treba primenjivati sa oprezom.

Uopšteno, preporučuje se započinjenje terapije u nižem doznom rasponu, shodno preporukama za odrasle. Doza se može povećavati, u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta i podnošljivosti.

Pedijatrijska populacija

Amitriptilin ne treba primenjivati kod dece i adolescenata uzrasta mlađeg od 18 godina, s obzirom da dugoročna bezbednost i efikasnost nisu ustanovljene (videti odlejak 4.4).

Trajanje terapije

Neuropatski bol

Lečenje je simptomatsko pa se zato može nastaviti u odgovarajućem vremenskom periodu. Kod mnogih pacijenata, trajanje terapije može biti i do nekoliko godina. Preporučuju se redovne kontrole kako bi se utvrdilo da je nastavak terapije odgovarajući za pacijenta.

Profilaksa hronične glavobolje tenzionog tipa i profilaksa migrene kod odraslih

Terapija se mora nastaviti u odgovarajućem vremenskom periodu. Kako bi se utvrdilo da je nastavak terapije odgovarajući za pacijenta preporučuju se redovne kontrole.

Noćno mokrenje

Pedijatrijska populacija

Preporučene doze za:

- decu uzrasta od 6 do 10 godina su 10 – 20 mg. Za ovu uzrasnu grupu treba koristiti prikladniji farmaceutski oblik;
- decu od 11 godina i starijeg uzrasta: 25 mg – 50 mg dnevno.

Dozu treba povećavati postepeno. Dozu treba primenjivati 1 do 1,5 sat pre spavanja.

Pre početka primene terapije amitriptilinom potrebno je uraditi EKG kako bi se isključio sindrom produženog QT intervala.

Trajanje terapije

Maksimalni period trajanja terapije ne sme biti duži od 3 meseca.

Ukoliko je potrebno ponoviti terapiju amitriptilinom, potrebno je vršiti medicinske preglede na svaka 3 meseca.

Prilikom obustavljanja terapije, dozu amitriptilina treba smanjivati postepeno.

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Ovaj lek se može davati u uobičajenim dozama pacijentima sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Savetuje se oprez pri doziranju i kada je moguće i određivanje koncentracije leka u serumu.

Inhibitori citohroma P450 izoforme CYP2D6

Potrebno je razmotriti niže doze amitriptilina ukoliko se u terapiju uvodi snažan CYP2D6 inhibitor (kao što su na primer bupropion, hinidin, fluoksetin, paroksetin), a u zavisnosti od individualnog odgovora pacijenta (videti odeljak 4.5).

Poznati slabi metabolizeri CYP2D6 ili CYP2C19

Kod ovih pacijenata se mogu javiti povećane koncentracije amitriptilina i njegovog aktivnog metabolita nortriptilina u plazmi. Potrebno je razmotriti smanjenje doze i to 50 % od preporučene početne doze.

Način primene

Lek Amitriptyline Remedica je namenjen za oralnu upotrebu.

Tablete treba progutati sa vodom.

Prekid terapije

Prilikom obustavljanja terapije, dozu amitriptilina treba smanjivati postepeno tokom nekoliko nedelja.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Nedavni infarkt miokarda. Bilo koji stepen srčanog bloka ili poremećaja srčanog ritma i insuficijencija koronarnih arterija.
- Istovremena primena sa inhibitorima monoamino oksidaze (engl. *monoamine oxidase*, MAO) je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).
- Istovremena primena amitriptilina i MAO inhibitora može izazvati serotoninski sindrom (kombinacija simptoma koja uključuje agitaciju, konfuziju, tremor, mioklonus i hipertermiju).
- Terapija amitriptilinom može biti započeta 14 dana nakon prestanka primene ireverzibilnog neselektivnog MAO inhibitora i najmanje jedan dan nakon prestanka primene reverzibilnog moklobemida. Terapija MAO inhibitorima može biti započeta 14 dana nakon prestanka primene amitriptilina.
- Ozbiljno oštećenje funkcije jetre.
- Primena kod dece uzrasta mlađeg od 6 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Amitriptilin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u svojoj anamnezi imaju epilepsiju, kao i kod onih pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili feohromocitomom.

Kod pacijenata koji boluju od dijabetesa može doći do promene koncentracije šećera u krvi.

Kada se koristi za terapiju depresivne komponente šizofrenije, amitriptilin može pogoršati psihotične simptome.

Postoji verovatnoća da će se usled primene velike doze javiti srčane aritmije i teška hipotenzija a koje se takođe mogu javiti i kod pacijenata sa već postojećom bolesti srca usled primene uobičajenih doza.

Produženje QT intervala

Prijavljeni su slučajevi produžetka QT intervala i aritmije za vreme post-marketingškog perioda. Savetuje se oprez kod pacijenata sa izraženom bradikardijom, kod pacijenata sa dekompenzovanom srčanom insuficijencijom ili kod pacijenata koji istovremeno primenjuju i lekove koji produžavaju QT interval. Poznato je da su poremećaji koncentracija elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija) stanja koja povećavaju rizik od nastanka aritmija.

Anestetici primenjeni za vreme terapije tricikličnim i tetracikličnim antidepressivima mogu povećati rizik od nastanka aritmija i hipotenzije. Ukoliko je moguće, ove lekove treba isključiti nekoliko dana pre hirurškog zahvata, a ukoliko je hitna operacija neizbežna, anesteziolog treba biti obavešten o tome da je pacijent na terapiji ovim lekovima.

Neophodan je veliki oprez kada se amitriptilin primenjuje kod pacijenata sa hipertireozom ili kod pacijenata koji su na terapiji lekovima za lečenje štitne žlezde jer može doći do razvoja srčanih aritmija.

Stariji pacijenti su posebno podložni ortostatskoj hipotenziji.

Ovaj lek treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa konvulzivnim poremećajem, retencijom urina, hipertrofijom prostate, hipertireodizmom, paranoidnom simptomatologijom i uznapredovalim hepatičkim ili kardiovaskularnim oboljenjem, stenozom pilorusa i paralitičkim ileusom.

Kod pacijenata sa retkim stanjem plitke prednje komore i uskog ugla komore oka, može doći do napada akutnog glaukoma kao posledica dilatacije zenice.

Suicid/suicidalne misli

Depresija sama po sebi je udružena sa povećanim rizikom od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida (dogadaja povezanih sa suicidom). Sve dok se ne pojave znaci značajne remisije, ovaj rizik traje. S obzirom da se može desiti da se poboljšanje ne javi tokom prvih par ili više nedelja trajanja terapije, pacijente treba pažljivo pratiti sve dok se ne pojave prvi znaci poboljšanja. Opšte kliničko iskustvo je takvo da se rizik od suicida može povećati u ranim fazama oporavka.

Poznato je da pacijenti koji u svojoj istoriji imaju događaje povezane sa suicidom ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidalnih misli pre početka primene terapije, imaju povećani rizik od suicidalnih misli ili pokušaja suicida i treba ih pažljivo pratiti za vreme trajanja terapije. Meta analize placebo kontrolisanih kliničkih studija antidepresiva sprovedenih na odraslim pacijentima sa psihijatrijskim oboljenjima pokazala su povećani rizik od suicidalnog ponašanja pri primeni antidepresiva u poređenju sa pacijentima koji su primali placebo, i to kod osoba mlađih od 25 godina starosti.

Tokom lečenja, a posebno na početku primene terapije i nakon promene doze, potrebno je pažljivo pratiti pacijente, pogotovo one koji su pod povećanim rizikom. Pacijente (i njihove staratelje) treba upozoriti da prate ukoliko se jave bilo kakvo kliničko pogoršanje stanja, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promene ponašanja, i da zatraže savet lekara odmah ukoliko su ovi simptomi prisutni.

Kod pacijenata koji boluju od manijakalne depresije, može se desiti da dođe do pomeranja ka fazi manije. Ukoliko se dogodi da pacijent uđe u fazu manije, lečenje amitriptilinom treba prekinuti.

Kao što je slučaj i sa drugim psihotropnim lekovima, amitriptilin može modifikovati odgovore na insulin i glukozu, što dalje uslovljava prilagođavanje terapije antidijabetikom kod pacijenata koji boluju od dijabetesa. Dodatno, depresija kao bolest sama po sebi može uticati na promenu balansa glukoze.

Prijavljena je hiperpireksija pri primeni tricikličnih antidepresiva istovremeno sa antiholinergicima ili neurolepticima, posebno kada se primenjuju u uslovima vremenskih prilika sa visokom temperaturom.

Nakon produžene primene, nagli prekid terapije može izazvati simptome obustave kao što su glavobolja, slabost, nesanica i razdražljivost.

Amitriptilin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su na terapiji selektivnom inhibitorima preuzimanja serotonina (engl. *Selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (videti odeljke 4.2 i 4.5).

Noćno mokrenje

Pre početka terapije amitriptilinom potrebno je uraditi EKG kako bi se isključio sindrom dugog QT intervala.

Kada se amitriptilin primenjuje u terapiji noćnog mokrenja ne treba ga kombinovati sa antiholinergicima.

Mogu se takođe razviti suicidalne misli i ponašanje na početku terapije antidepresivima za lečenje oboljenja koja sama po sebi nisu depresija, zato treba primeniti iste mere opreza koje se primenjuju u terapiji noćnog mokrenja.

Serotoninski sindrom

Istovremena primena amitriptilina sa buprenorfinom može dovesti do serotoninskog sindroma, potencijalno životno ugrožavajućeg stanja (videti odeljak 4.5).

Ako je istovremena terapija buprenorfinom klinički opravdana, savetuje se pažljivo praćenje pacijenta, posebno tokom započinjanja lečenja i povećanja doze leka.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promene mentalnog stanja, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromuskularne poremećaje i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije u zavisnosti od težine simptoma.

Teške neželjene reakcije na koži

Prijavljene su teške neželjene reakcije kože (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs) uključujući reakciju na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) koje mogu biti životno-ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, povezane sa lečenjem amitriptilinom. Većina ovih reakcija se ispoljila u okviru od 2 do 6 nedelja.

Pacijente je potrebno savetovati o znakovima i simptomima ovih reakcija i pažljivo ih pratiti zbog moguće pojave istih.

U slučaju pojavljivanja znakova i simptoma koji upućuju na navedene reakcije, treba odmah prekinuti primenu amitriptilina, terapija amitriptilinom ne sme se ponovo započeti kod ovog pacijenta ni u jednom trenutku i treba razmotriti upotrebu druge terapije (po potrebi).

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o bezbednosti dugoročne primene kod dece i adolescenata, a koji se tiču rasta, sazrevanja i kognitivnog razvoja i ponašanja (videti odeljak 4.2).

Laktoza

Ovaj lek sadrži laktozu i ne sme se primenjivati kod pacijenata sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Uticaj amitriptilina na druge lekove

Analgetici: pojačana antiholinergična neželjena dejstva sa primenom nefopama, i pojačane analgezije nakon zajedničke primene sa morfinom. Nakon zajedničke primene tricikličnih antidepresiva sa tramadolom može doći do povećanog rizika od toksičnosti po CNS.

Miorelaksansi: istovremenom primenom sa baklofenom, pojačava se njegovo miorelaksantno dejstvo.

Nitrati: smanjeno dejstvo sublingvalnih nitrata (zbog suvoće usta).

Kontraindikovane kombinacije:

MAO inhibitori (neselektivni i selektivni A (moklobemid) i B (selegilin)) - zbog rizika od pojave serotoninskog sindroma (videti odeljak 4.3).

Kombinacije koje se ne preporučuju

Simpatikomimetici: amitriptilin može pojačati kardiovaskularna dejstva adrenalina, efedrina, izoprenalina, noradrenalina, fenilefrina i fenilpropanolamina (primenjeni u lokalnijoj i opštoj anesteziji, i kao nazalni dekongestivi).

Blokatori adrenergičkih neurona: triciklični antidepresivi mogu neutralisati antihipertenzivno dejstvo antihipertenziva sa centralnim dejstvom kao što su gvanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin i metildopa. Za vreme trajanja terapije tricikličnim antidepresivima preporučljivo je pregledati svu antihipertenzivnu terapiju. Postoji povećan rizik od nastanka hipertenzije usled povlačenja klonidina iz terapije.

Antiholinergici: triciklični antidepresivi mogu pojačati dejstva ovih lekova na oko, centralni nervni sistem, creva i mokraćnu bešiku. Istovremenu primenu ovih lekova treba izbegavati usled povećanog rizika od nastanka paralitičkog ileusa, hiperpireksije, itd.

Lekovi koji produžavaju QT interval uključujući antiaritmike kao što je hinidin, antihistaminike astemizol i terfenadin, neke antipsihotike (naročito pimoqid, sertindol), cisaprid, halofantrin, i sotalol mogu povećati verovatnoću ventrikularnih aritmija kada se primenjuju istovremeno sa tricikličnim antidepresivima. Potreban je oprez pri istovremenoj primeni amitriptilina i metadona zbog mogućih aditivnih dejstava na QT interval i povećanog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih dejstava. Takođe se savetuje oprez pri istovremenoj primeni amitriptilina i diuretika koji ne štede kalijum (npr. furosemid).

Tioridazin: istovremenu primenu amitriptilina i tioridazina (CYP2D6 supstrata) treba izbegavati zbog inhibicije metabolizma tioridazina, a samim tim i posledičnog povećanja rizika od pojave kardioloških neželjenih dejstava.

Tramadol: istovremena upotreba tramadola (CYP2D6 supstrata) i tricikličnih antidepresiva (amitriptilina), povećava rizik od epileptičnih napada i serotoniniskog sindroma. Dodatno, ova kombinacija može da inhibira metabolizam tramadola do njegovog aktivnog metabolita i time dovede do povećanja njegove koncentracije koja dalje potencijalno može izazvati toksičnost opioidnim lekovima.

Buprenorfin: istovremena upotreba buprenorfina i tricikličnih antidepresiva, kao što je amitriptilin može dovesti do serotoniniskog sindroma, potencijalno opasnog po život (videti odeljak 4.4).

Antimikotici kao što su flukonazol i terbinafin mogu da dovedu do povećanja koncentracije tricikličnih antidepresiva u serumu i prateće toksičnosti. Može doći i do pojave sinkopa i *torsade de pointes*.

Kombinacije koje zahtevaju mere opreza

Depresori CNS-a: amitriptilin može pojačati sedativno dejstvo alkohola, barbiturata i drugih depresora CNS-a.

Uticaj drugih lekova na amitriptilin

Triciklični antidepresivi uključujući i amitriptilin se primarno metabolišu preko citohroma P450 izoenzima CYP2D6 i CYP2C19 u jetri, koji su polimofni unutar populacije. Ostali enzimi koji su uključeni u metabolizam amitriptilina su CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9.

CYP2D6 inhibitori: razni lekovi, kao što su na primer neuroleptici, inhibitori preuzimanja serotonina, beta blokatori i antiaritmici mogu inhibirati izoenzim CYP2D6. Primeri snažnih CYP2D6 inhibitora uključuju bupropion, fluoksetin, paroksetin i hinidin. Ovi lekovi mogu da dovedu do značajnog smanjenja metabolizma tricikličnih antidepresiva i značajnog povećanja njihove koncentracije u plazmi. Treba imati u vidu praćenje koncentracija tricikličnih antidepresiva u plazmi uvek kada se primenjuju istovremeno sa drugim lekovima za koje je poznato da su inhibitori CYP2D6 izoenzima. Može biti neophodno prilagođavanje doze amitriptilina (videti odeljak 4.2). Savetuje se oprez pri istovremenoj primeni amitriptilina i duloksetina, koji je umeren CYP2D6 inhibitor.

Drugi inhibitori citohroma P450: cimetidin, metilfenidat i blokatori kalcijumovih kanala (npr. diltiazem i verapamil) mogu povećati koncentracije tricikličnih antidepresiva u plazmi i prateće toksičnosti. Zapaženo je da antimikotici kao što su flukonazol (CYP2C9 inhibitor) i terbinafin (CYP2D6 inhibitor) povećavaju koncentracije amitriptilina i nortriptilina u serumu.

Amitriptilin se u manjem obimu metaboliše preko *izoenzima CYP3A4 i CYP1A2*. Ipak, pokazano je da fluvoksamin (snažan CYP1A2 inhibitor) povećava koncentraciju amitriptilina u plazmi, zato ovu kombinaciju treba izbegavati. Mogu se očekivati klinički značajne interakcije sa istovremenom upotrebom amitriptilina i snažnih CYP3A4 inhibitora kao što su ketokonazol, itrakonazol i ritonavir.

Triciklični antidepresivi i neuroleptici međusobno jedni drugima inhibiraju metabolizam, što može dovesti do sniženja praga konvulzija i epileptičnih napada. Možda će biti neophodno prilagođavanje doze ovih lekova.

Induktori citohroma P450: oralni kontraceptivi, rifampicin, fenitoin, barbiturati, karbamazepin i kantarion mogu povećati metabolizam i na taj način dovesti do smanjenja koncentracije tricikličnih antidepresiva u plazmi a samim tim i do smanjenja antidepresivnog odgovora.

U prisustvu etanola došlo je do povećanja koncentracija slobodnog amitriptilina i nortriptilina u plazmi.

Natrijum-valproat i valpromid: nakon istovremene primene sa natrijum-valproatom i valpromidom može doći do povećanja koncentracije amitriptilina u plazmi. Zato se preporučuje praćenje kliničkog stanja pacijenta.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o izloženosti amitriptilina kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Ne preporučuje se primena amitriptilina tokom trudnoće osim ako je jasno da je to neophodno i jedino nakon pažljive procene koristi i rizika.

Tokom hronične upotrebe i nakon primene u poslednjim nedeljama trudnoće, mogu se javiti simptomi obustave terapije kod novorođenčeta. Ovo može uključivati iritabilnost, hipertoniju, tremor, nepravilno disanje, teškoće pri uzimanju tečnosti, jako plakanje i mogućnost antiholinergičkog simptoma (retencija urina, konstipacija).

Dojenje

Amitriptilin i njegovi metaboliti se izlučuju u majčino mleko (što odgovara 0,6% - 1% od ukupne doze kod majke). Ne može se isključiti rizik po dete koje doji. Odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine/odloži terapija amitriptilinom mora se doneti uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije amitriptilinom za ženu.

Plodnost

Amitriptilin smanjuje stopu začeća kod pacova (videti odeljak 5.3).
Nema dostupnih podataka o uticaju amitriptilina na plodnost kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Amitriptyline Remedica je lek sa sedativnim dejstvom.

Može se očekivati da pacijenti kojima je prepisana psihotropna terapija imaju određen poremećaj opšte pažnje i koncentracije i treba ih upozoriti na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili mašinama. Ova neželjena dejstva mogu biti pojačana istovremenom primenom alkohola.

4.8. Neželjena dejstva

Amitriptilin može izazvati neželjena dejstva slična onima koje izazivaju drugi triciklični antidepresivi. Neki od dole navedenih neželjenih reakcija kao što su na primer glavobolja, tremor, poremećaj pažnje, konstipacija i smanjen libido takođe mogu biti simptomi depresije i obično se ublažavaju onda kada se stanje pacijenta sa depresijom poboljša.

Teške kožne neželjene reakcije (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući reakciju na lekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), su prijavljene u vezi sa primenom amitriptilina (videti odeljak 4.4)

Za klasifikaciju učestalosti neželjenih dejstava korišćena je sledeća konvencija:
Prema MedDRA klasama sistema organa/preporučeni pojam;

veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA klasa sistema organa	Učestalost	Neželjene reakcije
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Depresija koštane srži uključujući agranulocitozu, leukopeniju, eozinofiliju, trombocitopeniju
Poremećaji imunskog sistema	Nepoznato	Anafilaksa, angioedem
	Povremeno	Otok lica, otok jezika
Poremećaji metabolizma i ishrane	Retko	Smanjen apetit
	Nepoznato	Anoreksija, povećana ili smanjena koncentracija glukoze u krvi
Psihijatrijski poremećaji	Veoma često	Agresija
	Često	Konfuzna stanja, smanjen libido, nemir
	Povremeno	Hipomanija, manija, anksioznost, insomnija, noćne more
	Retko	Delirijum (kod starijih pacijenata), halucinacije, suicidalne misli ili ponašanje*
	Nepoznato	Paranoja
Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Somnolencija, tremor, vrtoglavica, glavobolja, pospanost, poremećaj govora (dizartrija)
	Često	Poremećaj pažnje, disgeuzija, parestezije, ataksija
	Povremeno	Konvulzije
	Veoma retko	Akatizija, polineuropatija
	Nepoznato	Ekstrapiramidalni simptomi
Poremećaji oka	Veoma često	Poremećaj akomodacije
	Često	Midrijaza
	Veoma retko	Akutni glaukom
	Nepoznato	Suvoća oka
Poremećaji uha i labrinta	Povremeno	Tinitus
Kardiološki poremećaji	Veoma često	Palpitacije, tahikardija
	Često	Atrioventrikularni blok, blok leve i desne grane Hisovog snopa
	Povremeno	Stanja kolapsa, pogoršanje srčane insuficijencije

	Retko	Aritmije
	Veoma retko	Kardiomiopatija, <i>torsade de pointes</i>
	Nepoznato	Hipersenzitivni miokarditis
Vaskularni poremećaji	Veoma često	Ortostatska hipotenzija
	Povremeno	Hipertenzija
	Nepoznato	Hipertermija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma često	Kongestija nosa
	Veoma retko	Alergijsko zapaljenje plućnih alveola i plućnog tkiva, redom (alveolitis, <i>Loeffler-ov sindrom</i>)
Gastrointestinalni poremećaji	Veoma često	Suvoća usta, konstipacija, mučnina
	Povremeno	Dijareja, povraćanje
	Retko	Uvećanje pljuvačnih žlezda, paralički ileus
	Nepoznato	Epigastrični distres, stomatitis
Hepatobilijarni poremećaji	Retko	Žutica
	Povremeno	Oštećenje funkcije jetre (npr. holestatska hepatoza)
	Nepoznato	Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Veoma često	Hiperhidroza
	Povremeno	Osip, urtikarija
	Retko	Alopecija, fotosenzitivnost
	Nepoznato	Pruritus, reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Često	Poremećaj mokrenja
	Povremeno	Retencija urina
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Često	Poremećaj erektilne funkcije.
	Povremeno	Galaktoreja
	Retko	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često	Zamor, osećaj žeđi.
	Retko	Pireksija
Ispitivanja	Veoma često	Povećanje telesne mase.
	Često	Izmenjen EKG, produženje QT intervala, produženje QRS intervala, hiponatremija
	Povremeno	Povećan intraokularni pritisak

	Retko	Smanjenje telesne mase. Neuobičajeni rezultati testova funkcije jetre, povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi, povećane vrednosti transaminaza
--	-------	--

*Prijavljeni su slučajevi suicidalnih misli ili ponašanja tokom ili odmah nakon završetka terapije amitriptilinom (videti odeljak 4.4).

Epidemiološka ispitivanja, sprovedena uglavnom na pacijentima starosti od 50 ili više godina, pokazala su povećan rizik od preloma kostiju kod pacijenata koji su na terapiji lekovima iz grupe tricikličnih antidepresiva i SSRI. Mehanizam povezan sa ovim rizikom nije poznat.

Neželjena dejstva pri primeni leka u terapiji noćnog mokrenja

Primećene su promene u ponašanju kod dece koja su na terapiji tricikličnim antidepresivima za lečenje noćnog mokrenja. S obzirom na to da su doze koje se primenjuju za lečenje noćnog mokrenja niske u poređenju sa dozama kojima se leči depresija, neželjena dejstva su manje učestala. Najčešća su pospanost i antiholinergička dejstva. Retko su prijavljeni blago preznojavanje i svrab. Preporučena doza se ne sme prekoračiti.

Simptomi obustave terapije

Simptomi koji su udruženi sa obustavom terapije tricikličnim antidepresivima, pogotovo nakon produžene upotrebe leka, uključuju gastrointestinalne smetnje kao što je mučnina; opšte somatske simptome kao što su slabost, jeza, glavobolja i pojačano znojenje; razdražljivost, nemir, anksioznost, i uznemirnost; poremećaji spavanja (insomnija i živi snovi); parkinsonizam ili akatizija; hipomanija ili manija (retko prijavljeni, javljaju se 2 – 7 dana nakon prestanka sa upotrebom tricikličnih antidepresiva); srčane aritmije. Ovi simptomi ne ukazuju na zavisnost. Izgleda da su simptomi obustave terapije češći i teže prirode kod dece.

Neželjene reakcije kao što su simptomi obustave terapije, respiratorna depresija i uznemirenost prijavljeni su kod novorođenčadi čije su majke uzimale triciklične depresive u trećem trimestru trudnoće.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Antiholinergički simptomi: midrijaza, tahikardija, retencija urina, suvoća mukoznih membrana, smanjen motilitet creva. Takođe se mogu javiti: konvulzije, povišena telesna temperatura. Iznenađujuća pojava depresije CNS-a. Gubitak svesti koji može uznapredovati do kome. Respiratorna depresija. Može biti prisutna i hiperrefleksija sa ekstenzornim plantarnim refleksima. Može doći do hipotermije.

Kardiološki simptomi: aritmije (ventrikularna tahiaritmija, *torsade de pointes*, ventrikularna fibrilacija), karakteristične promene EKG-a koje pokazuju produžetak PR intervala, proširenje QRS kompleksa, produžetak QT intervala, flater ili inverzija T-talasa, depresija segmenta ST, i različiti stupnjevi srčanog

bloka koji mogu uznapredovati i do srčanog zastoja. Proširenje QRS kompleksa obično je u korelaciji sa ozbiljnošću toksičnosti nakon akutnog predoziranja. Takođe se mogu javiti srčana insuficijencija, hipotenzija, kardiogeni šok; ali i metabolička acidoza, hipokalemija. Postoje literaturni podaci o slučajevima sa pojavom Brugada sindroma i Brugada EKG zapisa (BEP) kod predoziranja amitriptilinom.

Unos 750 mg ovog leka ili više kod odraslih može dovesti do teške toksičnosti. Istovremeni unos alkohola ili drugih psihotropnih lekova pojačava dejstva predoziranja. Može doći do značajnih individualnih razlika u odgovoru na predoziranje. Predoziranje amitriptilinom kod dece može imati ozbiljne posledice. Deca su posebno podložna komi, kardiotoksičnosti, respiratornoj depresiji, epileptičnim napadima, hiponatremiji, letargiji, sinusnoj tahikardiji, pospanosti, mučnini, povraćanju i hiperglikemiji.

Tokom buđenja moguće je da opet dođe do konfuzije, uznemirenosti, halucinacija i ataksije.

Terapija

1. Ukoliko je to potrebno, obezbediti hospitalizaciju (odeljenje za intenzivnu negu). Terapija je simptomatska i suportivna.
2. Proceniti stanje i po potrebi tretirati disajne puteve, funkciju disanja i cirkulacije (*engl. airway breathing and circulation, ABC*). Potrebno je obezbediti i.v. pristup. Savetuje se pažljivo praćenje stanja čak i kada je očigledno da slučaj nije komplikovan.
3. Potrebno je izvršiti pretrage kliničkih karakteristika. Proveriti koncentraciju uree i elektrolita, kontrolisati količinu izlučenog urina i pratiti ukoliko je koncentracija kalijuma niska. Proveravati gasove u arterijkoj krvi - kontrolisati acidozu. Uraditi EKG i pratiti ukoliko je QRS > 0,16 sekundi.
4. Ne primenjivati flumazenil kako biste sprečili toksičnost ukoliko se radi o mešovitom predoziranju sa benzodiazepinima.
5. Razmotriti gastričnu lavažu jedino ako nije prošlo više od 1 sata od unosa potencijalno fatalne doze.
6. Primeniti 50 g aktivnog uglja jedino ako nije prošlo više od 1 sata od unosa leka.
7. Obezbedi protok vazduha intubacijom, kada je to potrebno. U cilju prevencije respiratornog zastoja, potrebno je obezbediti odgovarajuću ventilaciju. Takođe je potrebno neprekidno pratiti EKG srčanih funkcija narednih 3-5 dana. O terapiji sledećih stanja treba odlučivati od slučaja do slučaja:
 - široki QRS intervali, srčana insuficijencija i ventrikularne aritmije;
 - cirkulatorna insuficijencija;
 - hipotenzija;
 - hipertermija;
 - konvulzije;
 - metabolička acidoza.
8. Nemir i konvulzije mogu se lečiti diazepamom.
9. Pacijente koji pokazuju znake toksičnosti treba pratiti najmanje 12 sati.
10. Ukoliko je pacijent bio neko vreme bez svesti, potrebno je pratiti ga zbog rizika od rhabdmiolize.
11. S obzirom na to da je predoziranje često namerno, pacijenti mogu pokušati samoubistvo na neki drugi način tokom faze oporavka. Kao posledica namernog ili slučajnog predoziranja lekovima iz ove grupe javljali su se i smrtni ishodi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Psihoanaleptici, neselektivni inhibitori preuzimanja monoamina

ATC šifra: N06AA09

Mehanizam dejstva

Amitriptilin je triciklični antidepresiv i analgetik sa značajnim antiholinergičkim i sedativnim svojstvima. Deluje tako što sprečava ponovno preuzimanje noradrenalina i serotonina na nervnim završecima, a samim tim i njihovu inaktivaciju. Sprečavanje preuzimanja ovih monoaminskih neurotransmitera pojačava njihovu aktivnost u mozgu, što je izgleda povezano sa njihovim antidepresivnom aktivnošću.

Mehanizam dejstva takođe uključuje i dejstva blokade natrijumovih, kalijumovih i NMDA (N-metil-D-aspartat) jonskih kanala i na centralnom ali i na nivou kičmene moždine. Poznato je da su dejstva noradrenalina, natrijuma i NMDA mehanizmi uključeni u održavanje neuropatskih bolova, profilaksu hronične glavobolje tenzionog tipa i profilaksu migrene. Dejstvo amitriptilina na smanjenje bola nije povezano sa njegovim antidepresivnim svojstvima.

Triciklični antidepresivi u različitom stepenu imaju afinitet prema muskarinskim i histaminskim H1 receptorima.

Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost amitriptilina pokazana je u terapiji sledećih indikacija kod odraslih:

- veliki depresivni poremećaj;
- neuropatski bol;
- profilaksa hronične glavobolje tenzionog tipa;
- profilaksa migrene.

Efikasnost i bezbednost amitriptilina pokazana je u terapiji noćnog mokrenja kod dece uzrasta od 6 godina i starije (videti odeljak 4.1).

Preporuke doziranja prikazane su u odeljku 4.2. Kada je u pitanju terapija depresije, doze do 200 mg dnevno a povremeno i do 300 mg dnevno, primenjuju se jedino kod pacijenata sa teškom depresijama i to u bolničkim uslovima.

Antidepresivno i analgetsko dejstvo obično se uspostavlja nakon 2-4 nedelje, dok sedativno dejstvo nema odloženo dejstvo.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Oralna primena tableta dovodi do maksimalnih koncentracija u serumu za oko 4 sata (vrednost $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ sati, raspon od 1,93 do 7,98 sati). Nakon oralne primene doze od 50 mg srednja vrednost $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ nanogram/mL; raspon 10,85-45,70 nanogram/mL ($111,57 \pm 34,64$ nanomol/L; raspon 39,06-164,52 nmol/L). Srednja apsolutna oralna bioraspodivnost je 53% (vrednost $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; raspon 0,219-0,756).

Distribucija

Očigledan volumen distribucije (V_d) procenjen nakon intravenske primene je $1221 L \pm 280 L$; raspon 769 – 1702 L ($16 \pm 3 L/kg$).

Procenat vezivanja za proteine plazme je oko 95 %.

Amitriptilin i njegov glavni metabolit nortriptilin prolaze kroz placentalnu barijeru.

Kod majki koje doje amitriptilin i nortriptilin se izlučuju u malim količinama u mleko. Odnos koncentracija u mleku u odnosu na plazmu kod žena je oko 1:1. Procenjena dnevna izloženost novorođenčadi (amitriptilin + nortriptilin) u proseku iznosi 2 % od odgovarajućih doza amitriptilina u odnosu na telesnu masu majke (u mg/kg) (videti odeljak 4.6).

Biotransformacija

In vitro metabolizam amitriptilina odvija se uglavnom preko demetilacije (CYP2C19, CYP3A4) i hidrosilacije (CYP2D6) praćen konjugacijom sa glukuronskom kiselinom. Ostali uključeni izoenzimi su CYP1A2 i CYP2C9. Metabolizam je podložan genetskom polimorfizmu. Glavni aktivni metabolit je sekundarni amin, nortriptilin.

Nortriptilin je snažniji inhibitor preuzimanja noradrenalina u odnosu na serotonin, dok amitriptilin podjednako inhibira preuzimanje i noradrenalina i serotonina. Ostali metaboliti kao što su cis- i trans-10-hidroksiamitriptilin i cis- i trans-10-hidroksinortriptilin imaju isti profil kao nortriptilin, ali značajno slabiji. Demetiltortriptilin i amitriptilin-N-oksid su prisutni u plazmi samo u malim količinama, a amitriptilin-N-

oksid je skoro neaktivan. Svi metaboliti imaju manje antiholinergičko dejstvo u odnosu na amitriptilin i nortriptilin. Količina ukupnog 10-hidroksinortriptilina dominira u plazmi, ali je većina metabolita u obliku konjugata.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije amitriptilina ($t_{1/2 \beta}$) nakon peroralne upotrebe je približno 25 sati ($24,65 \pm 6,31$ sati; raspon 16,49 - 40,36 sati). Srednja vrednost sistemskog klirensa (Cl_s) je $39,24 \pm 10,18$ L/h, raspon 24,53 – 53,73 L/h.

Izlučivanje se odvija uglavnom preko urina. Eliminacija putem bubrega nepromenjenog amitriptilina je neznatna (oko 2%).

Kod većine pacijenata stanje ravnoteže koncentracija amitriptilina i nortriptilina u plazmi se postižu u okviru jedne nedelje, i obuhvata približno iste količine amitriptilina i nortriptilina u plazmi u stanju ravnoteže nakon redovne terapije konvencionalnim tabletama 3 puta dnevno.

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata pokazano je duže poluvreme eliminacije i smanjena vrednost oralnog klirensa (Cl_o) zbog smanjenja brzine metabolizma.

Oštećenje funkcije jetre

Oštećenje jetre može dovesti do smanjenja hepatičkog metabolizma leka, a samim tim i do većih koncentracija u plazmi. Savetuje se oprez prilikom doziranja kod ove grupe pacijenata (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Insuficijencija bubrega nema uticaja na kinetiku ovog leka.

Polimorfizam

Metabolizam je podložan genetskom polimorfizmu (CYP2D6 i CYP2C19) (videti odeljak 4.2).

Odnos farmakokinetika/farmakodinamika

Koncentracije amitriptilina i nortriptilina u plazmi variraju među pojedincima u velikom obimu i nije utvrđena jednostavna linearna korelacija sa terapijskim odgovorom.

Terapijska koncentracija u plazmi kod velike depresije je oko 80 – 200 nanogram/mL ($\approx 280 - 700$ nmol/L) (za amitriptilin + nortriptilin). Koncentracije iznad 300 – 400 ng/mL udruženi su sa povećanim rizikom od poremećaja sprovodljivosti srca u smislu produženog QRS kompleksa ili AV bloka.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Amitriptilin inhibira jonske kanale koji su odgovorni za srčanu repolarizaciju (hERG kanali), u gornjem mikromolarnom rasponu terapijskih koncentracija u plazmi. Samim tim, amitriptilin može povećati rizik od srčanih aritmija (videti odeljak 4.4).

Genotoksični potencijal amitriptilina ispitivan je u različitim *in vitro* i *in vivo* studijama. Iako su ova ispitivanja pokazala delom kontradiktorne rezultate, pogotovo se potencijal indukovanja hromozomskih aberacija ne može isključiti. Nisu sprovedene dugoročne studije karcinogenosti.

U reproduktivnim studijama nije zapažen teratogeni uticaj pri oralnoj primeni amitriptilina u dozi od 2-40 mg/kg dnevno (do 13 maksimalnih preporučenih doza amitriptilina od 150 mg/dan kod ljudi ili 3 mg/kg dnevno kod pacijenta od 50 kg) kod miševa, pacova, ili kunića. U svakom slučaju, literaturni podaci ukazuju na rizik od malformacija i odloženog okoštavanja kod miševa, hrčkova, pacova i kunića pri 9-33 puta od maksimalne preporučene doze. Uočena je moguća veza sa uticajem na plodnost pacova, odnosno niža stopa začeća. Razlog uticaja na plodnost nije poznat.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Amitriptyline Remedica, 10 mg, film tablete:

Jezgro tablete

- celuloza, mikrokristalna;
- natrijum-skrobglikolat (tip A);
- laktoza, monohidrat;
- povidon;
- skrob, kukuruzni;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- magnezijum-stearat;
- talk.

Omotač tablete

- hipromeloza;
- makrogol 400;
- titan-dioksid;
- talk;
- Brilliantin blue FCF Aluminium lake* E133.

Amitriptyline Remedica, 25 mg, film tablete:

Jezgro tablete

- celuloza, mikrokristalna;
- natrijum-skrobglikolat (tip A);
- laktoza, monohidrat;
- povidon;
- skrob, kukuruzni;
- silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- magnezijum-stearat;
- talk.

Omotač tablete

- hipromeloza;
- makrogol 400;
- titan-dioksid;
- talk;
- Quinoline yellow aluminium lake* (E104).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Amitriptyline Remedica, 10 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/Aluminijumski) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 10 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 100 film tableta) i Uputstvo za lek.

Amitriptyline Remedica, 25 mg, film tablete:

Unutrašnje pakovanje je blister (PVC/PE/PVDC-Aluminijumski) sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLEA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Amitriptyline Remedica, film tablete, 100 x 10 mg: 002113685 2024

Amitriptyline Remedica, film tablete, 30 x 25 mg: 002114073 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 15.12.2008.

Datum obnove dozvole: 09.05.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2025.