

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

**Δ Amyzol 10 mg**  
filmom obložena tableta

**Δ Amyzol 25 mg**  
filmom obložena tableta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg amitriptilin hidrohlorida.  
Svaka filmom obložena tableta sadrži 25 mg amitriptilin hidrohlorida.

Svaka 10 mg filmom obložena tableta sadrži 52,5 mg monohidrat laktoze.  
Svaka 25 mg filmom obložena tableta sadrži 49,7 mg monohidrat laktoze.

Za punu listu pomoćnih supstanci pogledati dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Amyzol 10 mg: svijetlo plava, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, glatke površine, promjera 6,0 - 6,4 mm.

Amyzol 25 mg: svijetlo crvena, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta, s urezom na jednoj strani, glatke površine, promjera 6,9 mm - 7,2 mm .

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Amyzol je indiciran za:

- liječenje velikog depresivnog poremećaja kod odraslih
- liječenje neuropatske boli kod odraslih
- profilaktičko liječenje hronične tenzijske glavobolje kod odraslih
- profilaktičko liječenje migrene kod odraslih
- liječenje noćne enureze kod djece u dobi od 6 godina i više nakon što je isključena organska patologija, uključujući spinu bifidu i povezane poremećaje i nije postignut odgovor ni na jedno drugo nemedikamentozno i medikamentozno liječenje, uključujući spazmolitike i lijekove povezane s vazopresinom. Ovaj lijek smiju propisivati samo zdravstveni radnici stručni u liječenju perzistirajuće enureze.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

Ne mogu se postići svi režimi doziranja sa svim farmaceutskim oblicima/jačinama. Potrebno je odabrati odgovarajuću formulaciju/jačinu za početnu dozu i sljedeća povećanja doze.

##### Veliki depresivni poremećaj

Doziranje je potrebno započeti sa nižom dozom i postepeno je povećavati, uz pažljivo praćenje kliničkog odgovora i bilo kakvog dokaza nepodnošljivosti.

##### *Odrasli*

U početku, 25 mg dvaput na dan (50 mg na dan). Po potrebi, doza se može povisivati za 25 mg svaki drugi dan do 150 mg na dan podijeljeno u dvije doze.

Doza održavanja je najmanja djelotvorna doza.

***Stariji pacijenti (preko 65 godina) i pacijenti koji imaju kardiovaskularnu bolest***

U početku, 10 mg - 25 mg na dan.

Dnevna doza može se povisiti na 100 mg - 150 mg podijeljena u dvije doze, ovisno o odgovoru pojedinog pacijenta i podnošljivosti. Doze više od 100 mg potrebno je primjenjivati sa oprezom. Doza održavanja je najniža djelotvorna doza.

***Pedijatrijska populacija***

Amitriptilin se ne smije koristiti kod djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina, s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene. (pogledati dio 4.4.).

**Dužina trajanja liječenja**

Antidepresivni učinak obično nastupa nakon 2 - 4 sedmice. Liječenje antidepresivima je simptomatsko i stoga se mora nastaviti tokom odgovarajuće dugog perioda, obično do 6 mjeseci nakon oporavka kako bi se spriječio relaps.

**Neuropatska bol, profilaktičko liječenje hronične tenzijske glavobolje i profilaktičko liječenje migrene**

Dozu je potrebno titrirati kod svakog pacijenta posebno do one doze koja osigurava odgovarajuću analgeziju uz podnošljiva neželjena dejstva lijeka. Uglavnom, potrebno je primijeniti najnižu djelotvornu dozu tokom najkraćeg razdoblja potrebnog za liječenje simptoma.

***Odrasli***

Preporučene doze su 25 mg - 75 mg na dan navečer. Doze iznad 100 mg potrebno je koristiti uz oprez.

Početna doza treba biti 10 mg - 25 mg navečer. Doze se mogu povisivati za 10 mg ili 25 mg svakih 3 - 7 dana, ovisno o podnošljivosti.

Doza se može uzeti jedanput dnevno ili se podijeliti u dvije doze. Ne preporučuje se uzimati jednokratnu dozu višu od 75 mg.

Analgetski učinak obično se opaža nakon 2 - 4 sedmice doziranja.

***Stariji pacijenti u dobi iznad 65 godina i pacijenti koji imaju kardiovaskularnu bolest***

Preporučuje se početna doza od 10 mg - 25 mg navečer.

Doze iznad 75 mg potrebno je primjenjivati uz oprez.

Općenito se preporučuje započeti liječenje dozama u nižem rasponu kakve se preporučuju za odrasle. Doza se može povisiti ovisno o odgovoru pojedinog pacijenta i podnošljivosti.

***Pedijatrijska populacija***

Amitriptilin se ne smije koristiti kod djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina, s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene (pogledati dio 4.4.).

***Trajanje liječenja***

**Neuropatska bol**

Liječenje je simptomatsko i stoga se treba provoditi tokom odgovarajuće dugog perioda. Mnogim pacijentima potrebno je nekoliko godina liječenja. Preporučuje se redovno praćenje kako bi se potvrdilo da je nastavak terapije i dalje primjeren za pacijenta.

***Profilaktičko liječenje hronične tenzijske glavobolje i profilaktičko liječenje migrene kod odraslih. Preporučuje se redovno praćenje kako bi se potvrdilo da je nastavak terapije i dalje primjeren za pacijenta.***

### Noćna enureza

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučene doze za:

- djecu u dobi od 6 do 10 godina: 10 mg - 20 mg. Za ovu dobnu grupu potrebno je koristiti odgovarajući dozirni oblik.
- djecu u dobi od 11 godina i više: 25 mg - 50 mg na dan.

Dozu je potrebno postepeno povećavati.

Doza se primjenjuje 1 - 1½ sat prije odlaska na spavanje.

Prije početka terapije amitriptilinom potrebno je napraviti EKG kako bi se isključio sindrom dugog QT intervala.

Maksimalno trajanje ciklusa liječenja ne smije biti duže od 3 mjeseca.

Ako je potrebno ponoviti ciklus liječenja amitriptilinom, ljekarski pregled treba provoditi svaka 3 mjeseca.

Kod prestanka liječenja, amitriptilin je potrebno postepeno ukidati.

### Posebne populacije

#### *Smanjena funkcija bubrega*

Ovaj se lijek može davati pacijentima sa zatajenjem bubrega u uobičajenim dozama.

#### *Smanjena funkcija jetre*

Savjetuje se pažljivo doziranje i, po mogućnosti, određivanje nivoa u serumu.

#### *Inhibitori CYP2D6 citokroma P450*

Ovisno o odgovoru pojedinog pacijenta, potrebno je razmotriti nižu dozu amitriptilina ako se liječenju amitriptilinom dodaje jaki inhibitor CYP2D6 (npr. bupropion, kinidin, fluoksetin, paroksetin) (pogledati dio 4.5.).

#### *Poznati slabi metabolizatori CYP2D6 ili CYP2C19*

Ovi pacijenti mogu imati veće koncentracije amitriptilina i njegovog aktivnog metabolita nortriptilina u plazmi. Razmotrite sniženje preporučene početne doze za 50 %.

### **Način primjene**

Amyzol se primjenjuje peroralno.

Tablete se trebaju progutati sa vodom.

### Prestanak liječenja

Kod prestanka terapije, lijek je potrebno postepeno ukidati tokom nekoliko sedmica.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Nedavni infarkt miokarda. Bilo koji stepen srčanog bloka ili poremećaja srčanog ritma i koronarna insuficijencija.

Istovremeno liječenje MAO inhibitorima (inhibitorima monoaminooksidaze) je kontraindicirano (pogledati dio 4.5.).

Istovremena primjena amitriptilina i MAO inhibitora može uzrokovati serotoniniski sindrom (kombinacija simptoma, koja može uključivati agitaciju, konfuziju, tremor, mioklonus i hipertermiju).

Liječenje amitriptilinom može se uvesti 14 dana nakon prestanka primjene ireverzibilnih neselektivnih MAO inhibitora i najmanje jedan dan nakon prestanka primjene reverzibilnog moklobemida. Liječenje MAO inhibitorima može se uvesti 14 dana nakon prestanka primjene amitriptilina.

Teška bolest jetre.

Kod djece u dobi ispod 6 godina.

#### **4.4 Posebna upozorenje i mjere opreza pri upotrebi**

Uz visoke doze vjerojatno će se javiti srčane aritmije i teška hipotenzija. One mogu nastati i kod pacijenata sa već prisutnom srčanom bolešću koji uzimaju normalne doze.

##### Produženje QT intervala

U periodu nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi produženja QT intervala. Savjetuje se oprez kod pacijenata sa značajnom bradikardijom, kod pacijenata sa nekompenziranim zatajenjem srca ili kod pacijenata koji istovremeno uzimaju lijekove koji produžavaju QT interval. Poznato je da su poremećaji elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezija) stanja koja povećavaju proaritmijski rizik.

Anestetici koji se daju tokom terapije tricikličkim/tetracikličkim antidepresivima mogu povećati rizik od aritmija i hipotenzije. Po mogućnosti, prestanite primjenjivati ovaj lijek nekoliko dana prije hirurškog zahvata; ako se hitni hirurški zahvat ne može izbjeći, anesteziologa je potrebno obavijestiti da pacijent uzima ovaj lijek.

Potreban je veliki oprez ako se amitriptilin primjenjuje kod pacijenata s hipertireozom ili onih koji primaju lijekove za štitnjaču jer se mogu razviti srčane aritmije.

Stariji pacijenti su osobito skloni ortostatskoj hipotenziji.

Ovaj lijek je potrebno primjenjivati s oprezom kod pacijenata sa konvulzivnim poremećajima, urinarnom retencijom, hipertrofijom prostate, hipertireozom, paranoidnom simptomatologijom i uznapredovalom jetrenom i kardiovaskularnom bolešću, stenozom pilorusa i paralitičkim ileusom.

Kod pacijenata sa rijetkim stanjem plitke prednje očne sobice i uskim kutom očne sobice mogu nastati napadaji akutnog glaukoma zbog dilatacije zjenice.

##### Samoubistvo/samoubilačke misli

Depresija je udružena sa povećanim rizikom od samoubilačkih misli, samopovrjeđivanja ili samog samoubistva (suicidu slični događaji). Ovaj rizik postoji dok ne dođe do zadovoljavajuće remisije (povlačenja simptoma). Pošto se poboljšanje možda ne javi tokom prvih par ili više nedelja liječenja, pacijenti se moraju pažljivo nadzirati dok ne dođe do poboljšanja. Postoji opšte kliničko iskustvo da se rizik od samoubistva može povećati u ranoj fazi oporavka.

Pacijenti koji u istoriji bolesti imaju podatak o suicidu-sličnim stanjima ili oni koji pokazuju značajan stepen suicidalnih ideja prije početka liječenja su u većem riziku od suicidalnih pokušaja ili ideja, te zbog toga treba da se pažljivo prate tokom liječenja.

Metaanalize placebo kontrolisanih kliničkih studija kod odraslih pacijenata koji se liječe sa antidepresivima zbog psihijatrijskih poremećaja pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja kod pacijenata koji se liječe se antidepresivima kad se poredi sa placebom kod pacijenata mlađih od 25 godina.

Treba da se pažljivo prate pacijenti, naročito oni sa povećanim rizikom, kako u početku liječenju tako i kod promjene doznog režima.

Kako pacijenti, tako i oni koji se brinu o njima, trebali bi se upoznati sa potrebom praćenja bilo kojeg kliničkog pogoršanja, suicidalnog ponašanja ili ideja, kao i neobičnih promjena u ponašanju i zatražiti hitnu medicinsku pomoć ako se pojave ovi simptomi.

Kod manično-depresivnih osoba može nastupiti pomak prema maničnoj fazi; ako pacijent uđe u maničnu fazu, potrebno je prekinuti primjenu amitriptilina.

Kako se navodi i za druge psihotropne lijekove, amitriptilin može promijeniti inzulinski i glikemijski odgovor, što zahtijeva prilagođavanje antidijabetičke terapije kod pacijenata sa dijabetesom; uz to, sama depresija može uticati na ravnotežu glukoze kod pacijenta. Zabilježena je hiperpireksija kad se triciklički antidepresivi primjenjuju s antikolinergičkim ili neuroleptičkim lijekovima, osobito po toplom vremenu.

Nagli prestanak terapije nakon dugotrajne primjene može izazvati simptome apstinencije kao što su glavobolja, malaksalost, nesanica i razdražljivost.

Amitriptilin je potrebno primjenjivati s oprezom kod pacijenata koji primaju selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI) (pogledati dijelove 4.2. i 4.5.).

#### Noćna enureza

Prije početka terapije amitriptilinom potrebno je napraviti EKG kako bi se isključio sindrom dugog QT intervala.

Amitriptilin za enurezu se ne smije kombinirati s antikolinergičkim lijekom. Suicidalne misli i ponašanje mogu se javiti u početku liječenja antidepresivima i kod drugih poremećaja osim depresije; stoga je kod liječenja pacijenata s enurezom potrebno pridržavati se istih mjera opreza kao i kod liječenja pacijenata sa depresijom.

#### Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o dugoročnoj sigurnosti primjene kod djece i adolescenata u pogledu rasta, sazrijevanja i kognitivnog i bihevioralnog razvoja (pogledati dio 4.2.).

**Amyzol sadržava laktozu.** Pacijenti sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije sa drugim medicinskim proizvodima i drugi oblici interakcija**

#### ***Mogući uticaj amitriptilina na druge lijekove***

##### Kontraindicirane kombinacije

*MAO inhibitori (neselektivni, kao i selektivni A (moklobemid) i B (selegilin))* - rizik od "serotoninskog sindroma" (pogledati dio 4.3.).

##### Kombinacije koje se ne preporučuju

*Simpatomimetički lijekovi.* Amitriptilin može pojačati kardiovaskularne učinke adrenalina, efedrina, izoprenalina, noradrenalina, fenilefrina i fenilpropanolamina (npr. kakve sadrže anestetici za lokalnu i opću anesteziju i nosni dekongestivi).

*Blokatori adrenergičkih neurona.* Triciklički antidepresivi mogu poništiti antihipertenzivne učinke antihipertenziva s centralnim djelovanjem kao što su gvanetidin, betanidin, rezerpin, klonidin i metildopa. Savjetuje se provjeriti svu antihipertenzivnu terapiju tokom liječenja tricikličkim antidepresivima.

*Antikolinergički lijekovi.* Triciklički antidepresivi mogu pojačati učinke ovih lijekova na oko, centralni nervni sistem, debelo crijevo i mokraćni mjehur; potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu ovih lijekova zbog povišenog rizika od paralitičkog ileusa, hiperpireksije itd.

Lijekovi koji produžavaju QT interval uključujući antiaritmike kao što je kinidin, antihistaminike astemizol i terfenadin, neke antipsihotike (posebno pimozid i sertindol), cisaprid, halofantrin i sotalol, mogu povećati vjerovatnoću pojave ventrikularnih aritmija kad se uzimaju s tricikličkim antidepresivima. Budite oprezni kad istovremeno primjenjujete amitriptilin i metadon zbog mogućih aditivnih učinaka na QT interval i povećan rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih učinaka.

Savjetuje se oprez i kod istovremene primjene amitriptilina i diuretika koji izazivaju hipokalemiju (npr. furosemid).

*Tioridazin.* Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu amitriptilina i tioridazina (supstrat CYP2D6) zbog inhibicije metabolizma tioridazina i posljedično povećanog rizika od srčanih neželjenih dejstava.

Tramadol: Istovremena primjena tramadola (supstrat CYP2D6) i tricikličkih antidepresiva kao što je amitriptilin povećava rizik od napadaja i serotoninskog sindroma. Uz to, ova kombinacija može inhibirati metabolizam tramadola do aktivnog metabolita i tako povećati koncentracije tramadola, što može uzrokovati opioidnu toksičnost.

*Antimikotici* kao što su flukonazol i terbinafin povećavaju koncentracije tricikličkih antidepresiva u serumu i popratnu toksičnost. Pojavile su se sinkopa i torsade de pointes.

#### Kombinacije koje zahtijevaju mjere opreza pri primjeni

*Depresori centralnog nervnog sistema (CNS-a):* Amitriptilin može pojačati sedativne učinke alkohola, barbiturata i drugih depresora CNS-a.

#### **Mogući uticaj drugih lijekova na amitriptilin**

Tricikličke antidepresive (TCA), uključujući i amitriptilin, primarno metaboliziraju izoenzimi CYP2D6 i CYP2C19 jetrenog citokroma P450, koji pokazuju polimorfizam u populaciji. Drugi izoenzimi uključeni u metabolizam amitriptilina su CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9.

*Inhibitori CYP2D6:* Izoenzim CYP2D6 mogu inhibirati razni lijekovi, npr., neuroleptici, inhibitori preizimanja serotonina, beta blokatori i antiaritmici. Primjeri jakih inhibitora CYP2D6 uključuju bupropion, fluoksetin, paroksetin i kinidin. Ovi lijekovi mogu znatno usporiti metabolizam tricikličkih antidepresiva i dovesti do znatnih povećanja njihovih koncentracija u plazmi. Razmotrite praćenje nivoa tricikličkih antidepresiva u plazmi kad god se neki triciklički antidepresiv istodobno primjenjuje s drugim lijekom za koji se zna da inhibira CYP2D6. Može biti potrebna prilagodba doze amitriptilina (pogledati dio 4.2.).

*Drugi inhibitori citokroma P450:* Cimetidin, metilfenidat i blokatori kalcijevih kanala (npr. diltiazem i verapamil) mogu povisiti nivoe tricikličkih antidepresiva u plazmi i popratnu toksičnost. Opaženo je da antimikotici poput flukonazola (inhibitor CYP2C9) i terbinafina (inhibitor CYP2D6) povisuju nivoe amitriptilina i nortriptilina u serumu.

*Izoenzimi CYP3A4 i CYP1A2 metaboliziraju amitriptilin u manjem opsegu.* Međutim, pokazalo se da fluvoksamin (jak inhibitor CYP1A2) povećava koncentracije amitriptilina u plazmi pa tu kombinaciju treba izbjegavati. Klinički važne interakcije mogu se očekivati kod istovremene primjene amitriptilina i jakih inhibitora CYP3A4, kao što su ketokonazol, itraconazol i ritonavir.

*Triciklički antidepresivi i neuroleptici* inhibiraju metabolizam jedni drugih; to može dovesti do sniženja praga za izbijanje konvulzija i do napadaja. Može biti potrebno prilagoditi dozu ovih lijekova.

*Induktori citokroma P450:* oralni kontraceptivi, rifampicin, fenitoin, barbiturati, karbamazepin i gospina trava (*Hypericum perforatum*) mogu ubrzati metabolizam tricikličkih antidepresiva i dovesti do sniženih nivoa tricikličkih antidepresiva u plazmi i slabijeg odgovora antidepresiva.

*U prisutnosti etanola koncentracije slobodnog amitriptilina u plazmi i koncentracije nortriptilina bile su povišene.*

Natrijev valproat i valpromid mogu povećati koncentraciju amitriptilina u plazmi. Stoga se preporučuje kliničko praćenje.

#### **4.6 Trudnoća, dojenje i plodnost**

##### Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o izloženosti amitriptilinu tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (pogledati dio 5.3.). Amitriptilin se ne preporučuje tokom trudnoće osim kad za tim postoji jasna potreba i samo nakon pažljivog razmatranja omjera rizika i koristi.

Tokom hronične primjene i nakon primjene tokom zadnjih sedmica trudnoće mogu nastati simptomi apstinencije kod novorođenčeta. Oni mogu uključivati razdražljivost, hipertenziju, tremor, nepravilno

disanje, smanjeni unos tekućine i glasno plakanje te moguće antikolinergičke simptome (urinarna retencija, zatvor).

### Dojenje

Amitriptilin i njegovi metaboliti izlučuju se u majčino mlijeko (što odgovara 0,6 % - 1 % majčine doze). Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ovim lijekom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

### Plodnost

Amitriptilin je smanjio stopu graviditeta kod pacova (pogledati dio 5.3.). Nema dostupnih podataka o učincima amitriptilina na plodnost kod ljudi.

## **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama**

Amitriptilin je sedativ. Kod pacijenata kojima je propisan psihotropni lijek može se očekivati da imaju određeno smanjenje opće pažnje i koncentracije te ih treba upozoriti na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama. Ta neželjena dejstva mogu biti pojačana kod istovremenog uzimanja alkohola.

## **4.8 Neželjena dejstva**

Amitriptilin može izazvati neželjena dejstva slična drugim tricikličkim antidepressivima. Neka od niže navedenih neželjenih dejstava, npr., glavobolja, tremor, poremećaj pažnje, zatvor i smanjeni libido, mogu biti i simptomi depresije i obično oslabe kad se depresivno stanje poboljša.

U popisu niže koristi se sljedeća konvencija:

MedDRA klasifikacija organskih sistema / štetnih događaja;

Vrlo često ( $\geq 1/10$ ); Često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Manje često ( $>1/1000$  do  $< 1/100$ ); Rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); Vrlo rijetko ( $<1/10.000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija	Učestalost	Štetni događaj
Poremećaji krvi i limfnog sistema	rijetko	depresija koštane srži, agranulocitoza, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija
Poremećaji metabolizma i prehrane	rijetko	smanjen apetit
	nepoznato	anoreksija, povišenje ili sniženje nivoa šećera u krvi
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	agresija
	često	stanje konfuzije, smanjeni libido, agitacija
	manje često	hipomanija, manija, anksioznost, nesanicna, noćna mora
	rijetko	delirij (kod starijih pacijenata), halucinacija, suicidalne misli ili ponašanje*
	nepoznato	paranoja
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često	somnolencija, tremor, omaglica, glavobolja, omamljenost, poremećaj govora (dizartrija)
	često	poremećaj pažnje, disgeuzija, parestezija, ataksija
	manje često	konvulzija
	vrlo rijetko	akatizija, polineuropatija
	nepoznato	ekstrapiramidalni poremećaj
Poremećaji oka	vrlo često	poremećaj akomodacije
	često	midrijaza
	vrlo rijetko	akutni glaukom
	nepoznato	suhoća oka
Poremećaji uha i	manje često	tinitus

labirinta		
Srčani poremećaji	vrlo često	palpitacije, tahikardija
	često	atrioventrikularni blok, blok grane
	manje često	stanja kolapsa, pogoršanje srčanog zatajenja.
	rijetko	aritmija
	vrlo rijetko	kardiomiopatije, <i>torsades de pointes</i>
	nepoznato	miokarditis povezan sa preosjetljivošću
Vaskularni poremećaji	vrlo često	ortostatska hipotenzija
	manje često	hipertenzija
	nepoznato	hipertermija
Poremećaji disajnog sistema, grudnog koša i medijastinuma	vrlo često	začepljen nos
	vrlo rijetko	alergijska upala plućnih alveola (alveolitis) i plućnog tkiva (Löfflerov sindrom)
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često	suha usta, zatvor, mučnina
	manje često	proljev, povraćanje, edem jezika
	rijetko	povećanje žlijezda slinovnica, paralitički ileus
Poremećaji jetre i žuči	manje često	oštećenje funkcije jetre (npr. kolestatska bolest jetre)
	rijetko	žutica
	nepoznato	hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	vrlo često	hiperhidroza
	manje često	osip, urtikarija, edem lica
	rijetko	alopecija, reakcija fotosjetljivosti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	često	poremećaji mokrenja
	manje često	urinarna retencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	često	erektilna disfunkcija
	manje često	galaktoreja
	rijetko	ginekomastija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	često	umor, osjećaj žeđi
	rijetko	pireksija
Pretrage	vrlo često	Povećanje tjelesne težine
	često	abnormalni elektrokardiogram, produženi QT interval na elektrokardiogramu, produženi QRS kompleks na elektrokardiogramu, hiponatremija
	manje često	povišen intraokularni pritisak
	rijetko	smanjena tjelesna težina, abnormalni rezultati testova funkcije jetre, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišene transaminaze.

\*Slučajevi suicidalnih misli ili ponašanja prijavljeni su tokom liječenja ili neposredno nakon završetka liječenja amitriptilinom (pogledati dio 4.4.).

Epidemiološke studije koje su se uglavnom sprovodile kod pacijenata starih 50 godina i više su pokazale povećan rizik od preloma kostiju kod pacijenata koji u terapiji primaju selektivne inhibitore

preuzimanja serotonina (SSRI) i triciklične antidepresive (TCAs). Mehanizam koji dovodi do ovog rizika je nepoznat.

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

##### Simptomi

*Antikolinergički simptomi:* Midrijaza, tahikardija, urinarna retencija, suhe sluzice, usporena peristaltika crijeva. Konvulzije. Vrućica. Iznenadni nastanak depresije centralnog nervnog sistema. Sniženje svijesti koje napreduje u komu. Respiratorna depresija.

*Srčani simptomi:* aritmije (ventrikularne tahiaritmije, *torsade de pointes*, ventrikularna fibrilacija). EKG karakteristično pokazuje produženi PR interval, proširenje QRS kompleksa, produženje QT intervala, izravnane ili inverziju T-vala, depresiju ST segmenta i razne stepene srčanog bloka koji napreduje do srčanog zastoja. Proširenje QRS kompleksa obično dobro korelira s težinom toksičnosti nakon akutnih predoziranja. Zatajenje srca, hipotenzija, kardiogeni šok. Metabolička acidoza, hipokalemija, hiponatremija.

**Unos 750 mg ili više može kod odrasle osobe dovesti do teške toksičnosti. Učinci predoziranja bit će pojačani istovremenim unosom alkohola i drugih psihotropnih tvari.** Postoji znatna individualna varijabilnost u odgovoru na predoziranje. Djeca su osobito osjetljiva na kardiotoksičnost napadaje i hiponatremiju.

Tokom buđenja ponovno su moguće konfuzija, agitacija i halucinacije te ataksija.

##### Liječenje

1. Prijem u bolnicu (jedinica intenzivne njege), ako je potrebno. Liječenje je simptomatsko i potporno.
2. Procijeniti i odgovarajuće liječiti po principu ABC (A (engl. airway) - disajni putevi, B (engl. breathing) - disanje i C (engl. circulation) - cirkulacija). Osigurati i.v. pristup. Pažljivo praćenje čak i u naizgled nekomplikiranih slučajeva.
3. Pregled kliničkih znakova. Provjera ureje i elektrolita - paziti na sniženi kalij i pratiti količinu izmokrane mokraće. Provjeriti plinove u arterijskoj krvi - paziti na acidozu. Provesti elektrokardiografsko snimanje - paziti na QRS > 0,16 sekundi.
4. Nemojte davati flumazenil za poništenje toksičnog učinka benzodiazepina kod mješovitih predoziranja.
5. Razmotriti ispiranje želuca samo ako je unutar jednog sata od potencijalno smrtonosnog predoziranja.
6. Dati 50 g medicinskog ugljena ako je unutar jednog sata od unosa.
7. Po potrebi održavati prohodnost disajnih puteva intubacijom. Savjetuje se liječenje pomoću respiratora kako bi se spriječio mogući respiratorni arrest. Kontinuirano praćenje srčane funkcije pomoću EKG-a tokom 3-5 dana. Odluka o liječenju sljedećeg ovisit će od slučaja do slučaja:
  - široki QT interval, zatajenje srca i ventrikularne aritmije
  - zatajenje cirkulacije

- hipotenzija
  - hipertermija
  - konvulzije
  - metabolička acidoza
8. Nemir i konvulzije mogu se liječiti diazepamom.
  9. Pacijente koji pokazuju znakove toksičnosti potrebno je pratiti najmanje 12 sati.
  10. Pratiti moguću pojavu rabdomiolize ako je pacijent bez svijesti duže vrijeme.
  11. S obzirom na to da je predoziranje često namjerno, pacijenti mogu pokušati samoubistvo na druge načine tokom faze oporavka. S ovom grupom lijekova bilo je smrtnih slučajeva namjernim ili slučajnim predoziranjem.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamske karakteristike

**Farmakoterapijska grupa:** antidepresiv, neselektivni inhibitor preuzimanja monoamina (triciklični antidepresiv)

ATC: N06AA09

#### Mehanizam djelovanja

Amitriptilin je triciklički antidepresiv i analgetik. Ima izrazita antikolinergička i sedativna svojstva. Sprječava ponovnu preuzimanje te posljedično inaktivaciju noradrenalina i serotonina na živčanim završecima.

Sprječavanje ponovne preuzimanja ovih monoaminskih neurotransmitera pojačava njihovo djelovanje u mozgu. Čini se da je to povezano s antidepresivnim djelovanjem.

Mehanizam djelovanja također uključuje učinke blokiranja ionskih kanala na natrijevim, kalijevim i NMDA kanalima na centralnom nivou i nivou kičmene moždine. Poznato je da su učinci noradrenalina, natrija i NMDA mehanizmi uključeni u održavanje neuropatske boli, profilaksu hronične tenzijske glavobolje i profilaksu migrene. Učinak amitriptilina na smanjenje boli nije povezan s njegovim antidepresivnim svojstvima.

Triciklički antidepresivi imaju različit stepen afiniteta prema muskarinskim i histaminskim H1 receptorima.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost amitriptilina dokazana je u liječenju odraslih u sljedećim indikacijama:

- veliki depresivni poremećaj
- neuropatska bol
- profilaksa hronične tenzijske glavobolje
- profilaksa migrene

Djelotvornost i sigurnost amitriptilina dokazana je u liječenju noćne enureze kod djece u dobi od 6 i više godina (pogledati dio 4.1.).

Preporučene doze navedene su u dijelu 4.2. Za liječenje depresije primjenjuju se doze do 200 mg na dan te, ponekad, do 300 mg na dan kod teško depresivnih pacijenata u bolnici. Antidepresivni i analgetski učinci obično nastupaju nakon 2 - 4 sedmice; sedativno djelovanje nije odgođeno.

### 5.2 Farmakokinetičke karakteristike

#### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tableta, vršni nivo u serumu postiže se nakon približno 4 sata. ( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  sati; raspon 1,93 - 7,98 sati). Nakon peroralne primjene 50 mg, srednja vrijednost  $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$  ng/ml; raspon 10,85 - 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; raspon 39,06 - 164,52 nmol/l). Srednja vrijednost apsolutne oralne bioraspodjelivosti iznosi 53 % ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ ; raspon 0,219 - 0,756).

#### Distribucija

Pravidni volumen distribucije ( $V_d$ ) $\beta$  procijenjen nakon intravenske primjene iznosi  $1221 \text{ l} \pm 280 \text{ l}$ ; raspon  $769 - 1702 \text{ l}$  ( $16 \pm 3 \text{ l/kg}$ ). Vežanje za proteine plazme iznosi oko 95%. Amitriptilin i glavni metabolit nortriptilin prelaze placentalnu barijeru.

Kod dojilja se amitriptilin i nortriptilin izlučuju u maloj količini u majčino mlijeko. Omjer koncentracije u mlijeku/ koncentracija u plazmi kod žena je oko 1:1. Procijenjena dnevna izloženost dojenčeta (amitriptilinu + nortriptilinu) prosječno odgovara 2% odgovarajuće doze amitriptilina po kilogramu tjelesne težine kod majke (u mg/kg) (pogledati dio 4.6.).

#### Biotransformacija

In vitro se metabolizam amitriptilina odvija se uglavnom demetilacijom (CYP2C19, CYP3A4) i hidroksilacijom (CYP2D6) nakon kojih slijedi konjugacija s glukuronskom kiselinom. Drugi izoenzimi koji su uključeni su CYP1A2 i CYP2C9. Metabolizam je podložan genskom polimorfizmu. Glavni aktivni metabolit je sekundarni amin, nortriptilin. Nortriptilin je potentniji inhibitor preuzimanja noradrenalina nego serotonina, dok amitriptilin jednako dobro inhibira preuzimanje noradrenalina i serotonina. Drugi metaboliti poput cis- i trans-10- hidroksiamitriptilina i cis- i trans-10- hidroksinortriptilina imaju isti profil kao i nortriptilin, ali znatno slabiji. Demetilnortriptilin i amitriptilin-N- oksid prisutni su u plazmi samo u minimalnoj količini; ovaj drugi je gotovo nedjelatan. Svi metaboliti imaju slabije antikolinergičko djelovanje od amitriptilina i nortriptilina. U plazmi preteže količina ukupnog 10-hidroksinortriptilina, ali većina metabolita je konjugirana.

#### Eliminacija

Poluvijek eliminacije ( $t_{1/2} \beta$ ) amitriptilina nakon peroralne primjene iznosi oko 25 sati ( $24,65 \pm 6,31$  sati; raspon  $16,49 - 40,36$  sati). Srednja vrijednost sistemskog klirensa (Cl<sub>s</sub>) iznosi  $39,24 \pm 10,18 \text{ l/h}$ , raspon  $24,53 - 53,73 \text{ l/h}$ . Izlučivanje se uglavnom odvija putem mokraće. Eliminacija nepromijenjenog amitriptilina putem bubrega je beznačajna (oko 2 %).

Kod većine pacijenata, nivo amitriptilina i nortriptilina u plazmi postiže stanje dinamičke ravnoteže unutar sedmicu dana, a u stanju dinamičke ravnoteže nivo u plazmi sastoji se od približno jednakih udjela amitriptilina i nortriptilina toom 24 sata nakon liječenja konvencionalnim tabletama 3 puta na dan.

#### Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata dokazan je dulji poluvijek i smanjene vrijednosti oralnog klirensa (Cl<sub>o</sub>) zbog usporenog metabolizma.

#### Smanjena funkcija jetre

Oštećenje funkcije jetre može smanjiti uklanjanje lijeka jetrom što dovodi do viših nivoa u plazmi pa je potreban oprez kod doziranja kod ovih pacijenata (pogledati dio 4.2.).

#### Smanjena funkcija bubrega

Zatajenje bubrega ne utječe na kinetiku.

#### Polimorfizam

Metabolizam je podložan genskom polimorfizmu (CYP2D6 i CYP2C19) (pogledati dio 4.2.).

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Koncentracije amitriptilina i nortriptilina u plazmi uvelike se razlikuju od osobe do osobe pa nije ustanovljena nikakva jednostavna korelacija s terapijskim odgovorom.

Terapijska koncentracija u plazmi kod velike depresije iznosi oko  $80 - 200 \text{ ng/ml}$  ( $280 - 700 \text{ nmol/l}$ ) (za amitriptilin + nortriptilin). Nivoi iznad  $300 - 400 \text{ ng/ml}$  povezani su s povećanim rizikom od poremećaja provođenja podražaja u srcu u smislu produženog QRS kompleksa ili AV bloka.

### **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

Amitriptilin je inhibirao ionske kanale koji su odgovorni za srčanu repolarizaciju (hERG kanali) u gornjem mikromolarnom rasponu terapijskih koncentracija u plazmi. Stoga amitriptilin može povećati rizik od srčanih aritmija (pogledati dio 4.4.).

Genotoksičnost amitriptilina istražena je u raznim in vitro i in vivo ispitivanjima. Iako su ta istraživanja dala djelimično kontradiktorne rezultate, osobito se ne može isključiti mogućnost izazivanja hromosomskih aberacija. Dugotrajna ispitivanja kancerogenosti nisu provedena.

U reproduktivnim ispitivanjima, teratogeni učinci nisu bili opaženi kod miševa, pacova ili zečeva kada se amitriptilin davao peroralno u dozama od 2 do 40 mg/kg na dan (do 13 puta veća doza od maksimalne preporučene doze amitriptilina kod ljudi od 150 mg/dan ili 3 mg/kg na dan za pacijente težine 50 kg).

Međutim, podaci iz literature ukazuju na rizik od malformacija i odgođene osifikacije kod miševa, hrčaka, pacova i zečeva pri dozi 9-33 puta višoj od maksimalne preporučene doze. Postojala je moguća povezanost s učinkom na plodnost u pacova, tačnije, nižom stopom graviditeta. Razlog za taj učinak na plodnost nije poznat.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih supstanci

Amyzol 10 mg filmom obložena tableta sadrži:

Jezgro:

laktoza monohidrat

magnezij stearat  
bezvodni koloidni silicij dioksid  
kukuruzni škrob  
kalcij hidrogenfosfat dihidrat  
natrij škrob glikolat A

Omotač:

hipromeloza  
makrogol 4000  
laktoza monohidrat

titanium dioksid E171  
plavi lak indigotin E132

Amyzol 25 mg filmom obložena tableta sadrži:

Jezgro:

laktoza monohidrat ,

magnezij stearat  
bezvodni koloidni silicij dioksid  
kukuruzni škrob  
kalcij hidrogenfosfat dihidrat  
natrij škrob glikolat A

Omotač:

hipromeloza  
makrogol 4000  
laktoza monohidrat  
titanium dioksid E171  
željezo oksid crveni E172

### 6.2 Inkompatibilnosti

Nema ih.

### 6.3 Rok trajanja

3 godine

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Lijek čuvati na temperaturi ispod 30°C.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

Blister pakovanja (PP/Alu folija) u kartonskim kutijama sa 100 filmom obloženih tableta (4 x 25) koje sadrže 10 mg amitriptilin hidrohlorida.

Blister pakovanja (PP/Alu folija) u kartonskim kutijama sa 25 filmom obloženih tableta (1 x 25) koje sadrže 25 mg amitriptilin hidrohlorida.

#### **6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materija koje potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

Bilo koji lijek ili otpadni materijal bi se trebao odložiti u skladu sa važećim lokalnim preporukama.

#### **6.7 Režim izdavanja**

Rp - Lijek se izdaje na ljekarski recept

### **7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o.

Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

### **NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (ADMINISTRATIVNO SJEDIŠTE)**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Slovenija

### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (PUŠTANJE LIJEKA U PROMET)**

Salutas Pharma GmbH,

Otto-von-Guericke-Allee 1, 39179 Barleben, Njemačka

### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Amyzol 10mg filmom obložena tableta, 100 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-448/23, datum reg.: 08.07.2024.godine

Amyzol 25mg filmom obložena tableta, 25 filmom obloženih tableta u kutiji; reg.br.: 04-07.3-2-447/23, datum reg.: 08.07.2024.godine

### **9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA**

08.07.2024.godine