

Current:

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амитриптилин МАЙЛАН 25 mg обвити таблетки
Amitriptyline MYLAN 25 mg coated tablets

БЕЛГИЙСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20000517
Всички данни - 57599
Датум на изготвяне № 25.01.2022

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка обвита таблетка съдържа 25 mg амитриптилинов хидрохлорид (*amitriptyline hydrochloride*).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат, захароза, кохинил червено А (E124), брилянтно черно.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвита таблетка

25 mg: Светловишневи, кръгли, двойноизпъкнали таблетки.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амитриптилин МАЙЛАН 25 mg обвити таблетки са показани за:

- лечение на голямо депресивно разстройство при възрастни;
- лечение на невропатична болка при възрастни;
- профилактично лечение на хронично тензионно главоболие (СТН) при възрастни;
- профилактично лечение на мигрена при възрастни;
- лечение на нощно напикаване при деца на възраст 6 и повече години, когато органичната патология, включително спина бифида и свързаните с нея нарушения, е била изключена и не е постигнат отговор с всички други нелекарствени и лекарствени лечения, включително спазмолитици и свързани с вазопресин продукти. Този лекарствен продукт трябва да се предписва само от медицински специалист с опит в управлението на устойчиво напикаване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Не всички схеми на дозиране могат да бъдат постигнати с всички лекарствени форми/концентрации. Подходящата форма/концентрация трябва да бъде избрана за началните дози и всички последващи увеличения на дозата.

Голямо депресивно разстройство

Дозирането трябва да се започне с ниско ниво и да се уповишава постепенно, като се отбелязва



внимателно клиничния отговор и всяко доказателство за непоносимост.

Възрастни

Първоначално 25 mg два пъти дневно (50 mg дневно). Ако е необходимо, дозата може да бъде увеличавана с 25 mg през ден до 150 mg дневно, разделени на две дози.

Поддържащата доза е най-ниската ефективна доза.

Пациенти в старческа възраст над 65-годишна възраст и пациенти със сърдечносъдови заболявания

Първоначално 25 mg дневно.

Дневната доза може да бъде увеличена до 100 mg - 150 mg, разделени в две дози, в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта на пациента.

Дози над 100 mg трябва да се използват с повишено внимание.

Поддържащата доза е най-ниската ефективна доза.

Педиатрична популация

Амитриптилин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността не са установени (вижте точка 4.4).

Продължителност на лечението

Антидепресивният ефект обикновено настъпва след 2 - 4 седмици. Лечението с антидепресанти е симптоматично и поради това трябва да бъде продължено за подходящ период от време, обикновено до 6 месеца след възстановяване, за да се предотврати рецидив.

Невропатична болка, профилактично лечение на хронично тензионно главоболие и профилактично лечение на мигрена

Пациентите трябва да се титрират индивидуално до дозата, която осигурява подходяща аналгезия с поносими нежелани лекарствени реакции. Като цяло, трябва да се прилага най-ниската ефективна доза за най-краткия период от време, необходим за лечение на симптомите.

Възрастни

Препоръчителни дози са 25 mg - 75 mg дневно вечер. Дози над 100 mg трябва да се използват с повишено внимание.

Началната доза трябва да бъде 25 mg вечер. Дозите могат да бъдат увеличени с 25 mg на всеки 3 - 7 дни, в зависимост от поносимостта.

Дозата може да се приема веднъж дневно или да бъде разделена на две дози. Не се препоръчва еднократна доза над 75 mg.

Аналгетичният ефект обикновено се наблюдава след 2 - 4 седмици на дозиране.

Пациенти в старческа възраст над 65 години и пациенти със сърдечносъдови заболявания

Препоръчва се начална доза от 25 mg вечер.

Дози над 75 mg трябва да се използват с повишено внимание.

По принцип се препоръчва да се започне лечение в по-ниския диапазон на дозата, както се препоръчва при възрастни. Дозата може да се увеличи в зависимост от индивидуалния отговор и поносимостта на пациента.

Педиатрична популация



Амитриптилин не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността не са установени (вижте точка 4.4).

Продължителност на лечението

Невропатична болка

Лечението е симптоматично и поради това следва да бъде продължено за подходящ период от време. При много пациенти може да е необходимо лечение в продължение на няколко години. Препоръчва се редовна преоценка, за да се потвърди, че продължаването на лечението остава подходящо за пациента.

Профилактично лечение на хронично тензионно главоболие и профилактично лечение на мигрена при възрастни

Лечението трябва да продължи за подходящ период от време. Препоръчва се редовна преоценка, за да се потвърди, че продължаването на лечението остава подходящо за пациента.

Нощно напикаване

Педиатрична популация

Препоръчителните дози за:

- деца на възраст от 6 до 10 години: За тази възрастова група трябва да се използва подходяща за дозиране лекарствена форма.
- деца на възраст 11 и повече години: 25 mg - 50 mg дневно.

Дозата трябва да се увеличава постепенно.

Дозата трябва да се прилага 1-1½ часа преди лягане.

Преди започване на терапията с амитриптилин трябва да се направи ЕКГ, за да се изключи синдром на удължения QT-интервал.

Максималният срок на курса на лечение не трябва да надвишава 3 месеца.

Ако са необходими повторни курсове с амитриптилин, на всеки 3 месеца трябва да се прави медицински преглед.

При прекъсване на лечението, амитриптилин трябва да се спира постепенно.

Специални популации

Намалена бъбречна функция

Този лекарствен продукт може да се дава в обичайните дози при пациенти с бъбречна недостатъчност.

Намалена чернодробна функция

Препоръчително е внимателно дозиране и ако е възможно, определяне на нивото в серума.

Инхибитори на цитохром P450 на CYP2D6

В зависимост от индивидуалния отговор на пациента, трябва да се обмисли по-ниска доза на амитриптилин, ако към лечението с амитриптилин се добавя силен CYP2D6 инхибитор (напр. бупропион, хинидин, флуоксетин, пароксетин) (вижте точка 4.5).

Известни слаби метаболизатори на CYP2D6 или CYP2C19

Тези пациенти може да имат по-високи плазмени концентрации на амитриптилин и неговия активен метаболит нортриптилин. Да се обмисли намаляване на препоръчителната начална доза с 50%.



Начин на приложение

Амитриптилин МАЙЛАН 25 mg обвити таблетки са предназначени за перорално приложение.

Таблетките трябва да се поглъщат с вода.

Прекратяване на лечението

Когато се спира терапията, дозата на лекарството трябва да бъде намалявана постепенно в продължение на няколко седмици.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пресен инфаркт на миокарда. Всяка степен на сърдечен блок или нарушения на сърдечния ритъм и коронарна артериална биедостатъчност.

Едновременното лечение с МАО-инхибитори (инхибитори на моноаминооксидазата) е противопоказано (вижте точка 4.5). Съвместното приложение на амитриптилин и МАО-инхибитори може да доведе до серотонинов синдром (комбинация от симптоми, които е възможно да включват възбуда, объркване, тремор, миоклонус и хипертермия).

Лечението с амитриптилин може да започне 14 дни след прекратяване на необратими неселективни МАО-инхибитори и минимум един ден след прекратяване на обратим моклобемид. Лечение с МАО-инхибитори може да се въведе 14 дни след прекратяване на амитриптилин.

Тежко чернодробно заболяване.

Деца на възраст под 6 години.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При високи дози може да се появят сърдечни аритмии и тежка хипотония. Те могат да възникнат също така и при пациенти с предшестващо сърдечно заболяване, които приемат нормална доза.

Удължаване на QT-интервала

По време на постмаркетинговия период са съобщени случаи на удължаване на QT-интервала и аритмия. При пациенти със сигнификантна брадикардия, с декомпенсирана сърдечна недостатъчност или при такива, които едновременно приемат лекарства за удължаване на QT-интервала се препоръчва повишено внимание. Електролитните нарушения (хипокалиемия, хиперкалиемия, хипомагнезиемия) са известни като състояния, които повишават проаритмичния риск.

Анестетиците, прилагани по време на терапия с три/тетрациклични антидепресанти, могат да повишат риска от аритмия и хипотония. Ако е възможно, приемът на такъв лекарствен продукт трябва да се прекрати няколко дни преди операцията; ако спешната операция е неизбежна, анестезиологът трябва да бъде информиран, че пациентът се лекува по този начин.

Необходимо е повишено внимание, ако амитриптилин се прилага при хипертироидни пациенти или такива, които приемат лекарствени продукти за лечение на щитовидната жлеза, тъй като могат да се развият сърдечни аритмии.

Пациентите в старческа възраст са особено податливи на ортостатична хипотония.



Този лекарствен продукт трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с конвулсивни нарушения, ретенция на урина, хипертрофия на простатата, хипертиреоидизъм, параноидна симптоматика и напреднали чернодробни или сърдечносъдови заболявания, пилорна стеноза и паралитичен илеус.

При пациенти с рядкото състояние на плитка предна камера и тесен ъгъл на камерата, могат да бъдат провокирани пристъпи на остра глаукома, поради дилатация на зеницата.

Серотонинов синдром

Съпътстващо приложение на Амитриптилин МАЙЛАН и други серотонинергични средства, като например MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и нореpineфрин (SNRI) или трициклични антидепресанти, може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.5).

Ако съпътстващото лечение с други серотонинергични средства е клинично оправдано, се препоръчва внимателно наблюдение на пациента, особено по време на започване на лечението и повишаване на дозата.

Симптомите на серотонинов синдром може да включват промени в психичния статус, автономна нестабилност, невромускулни аномалии и/или стомашно-чревни симптоми.

Ако има съмнение за серотонинов синдром, трябва да се обмисли намаляване на дозата или преустановяване на терапията в зависимост от тежестта на симптомите.

Самоубийство/суицидни мисли

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (суицидни събития). Този риск съществува до достигане на сигнификантна ремисия. Тъй като през първите няколко седмици или повече от лечението може да не настъпи подобрене, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно до настъпването на такова подобрене. Клиничният опит показва, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановяване.

Известно е, че при пациентите с анамнеза за суицидни събития или показващите значителна степен на суицидна идеация преди началото на лечението, съществува по-голям риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания на антидепресанти, при възрастни пациенти с психични разстройства, показва повишен риск от суицидно поведение при лечение с антидепресанти в сравнение с плацебо, при пациенти под 25-годишна възраст.

Внимателно проследяване на пациентите и по-специално тези с висок риск трябва да придружава лекарствената терапия, особено в началото на лечението и след промяна на дозата. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени за необходимостта от наблюдение за всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението и да се потърси незабавно медицинска помощ, ако тези симптоми се появят.

При маниакално-депресивни пациенти може да настъпи преминаване към маниакалната фаза; ако пациентът влиза в маниакална фаза, амитриптилин трябва да се преустанови.

Както е описано за други психотропни вещества, амитриптилин може да промени отговора на инсулин и глюкоза, което налага корекция на антидиабетното лечение при пациенти с диабет; в допълнение, самото депресивно заболяване може да повлияе на глюкозния баланс на пациентите.

Хиперпирексия се съобщава при трициклични антидепресанти, когато се прилагат заедно с антихолинергични или невroleптични медикаменти, особено в горещо време.



След продължителна употреба, рязкото спиране на лечението може да доведе до симптоми на абстиненция като например главоболие, неразположение, безсъние и раздразнителност.

Амитриптилин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи SSRIs (вижте точки 4.2 и 4.5).

Нощно напикаване

ЕКГ трябва да се направи преди започване на терапията с амитриптилин, за да се изключи синдром на удължения QT-интервал.

Амитриптилин за енуреза не трябва да се комбинира с антихолинергично лекарство. Суицидни мисли и поведение също могат да се развият по време на началото на лечението с антидепресанти за нарушения, различни от депресия; при лечение на пациенти с енуреза трябва да бъдат следвани същите предпазни мерки, както и при лечение на пациенти с депресия.

Педиатрична популация

Липсват дългосрочни данни за безопасност при деца и юноши по отношение на растежа, съзряването, когнитивното и поведенческото развитие (вижте точка 4.2).

Помощни вещества

Таблетките съдържат лактоза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Потенциал за амитриптилин да въздейства върху други лекарствени продукти

Амитриптилин МАЙЛАН трябва да се използва внимателно, когато се прилага едновременно със:

серотонинергични лекарствени продукти, като например MAO-инхибитори, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин и норепинефрин (SNRI) или трициклически антидепресанти, тъй като това може да доведе до серотонинов синдром, потенциално животозастрашаващо състояние (вж. точка 4.4).

Противопоказани комбинации

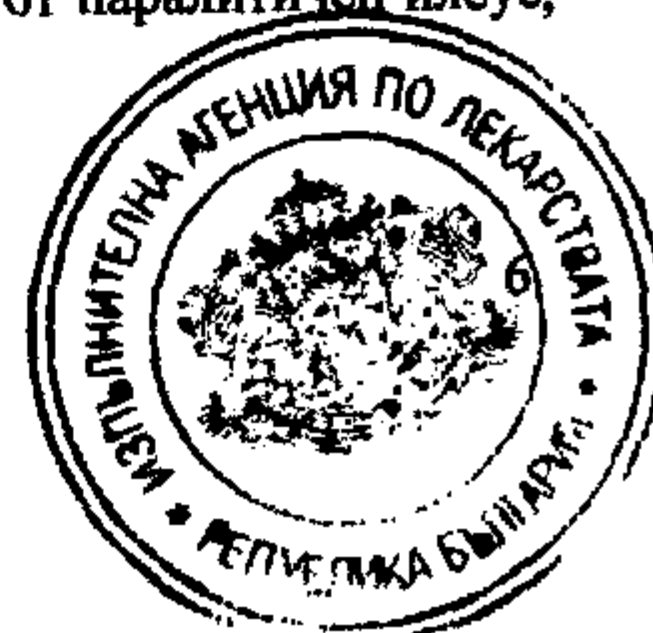
MAO-инхибитори (неселективни, както и селективни А (моклобемид) и В (селегилин))- риск от „серотонинов синдром“ (вижте точка 4.3).

Комбинации, които не се препоръчват

Симпатомиметични средства: Амитриптилин може да засили сърдечносъдовите ефекти на адреналин, ефедрин, изопреналин, норадреналин, фенилефрин и фенилпропаноламин (напр. които се съдържат в локални и общи анестетици и капки за нос).

Адренергични невронни блокери: Трициклическите антидепресанти могат да противодействат на антихипертензивния ефект на централно действащи антихипертензивни средства, като гванетидин, бетанидин, резерпин, клонидин и метилдопа. Препоръчително е да се направи преглед на всички антихипертензивни терапии по време на лечение с трициклически антидепресанти.

Антихолинергични средства: Трициклическите антидепресанти могат да потенцират ефектите на тези лекарства върху очите, централната нервна система, червата и пикочния мехур. Съвместното им приложение трябва да се избягва, поради повишен риск от паралитичен илеус, хипертермия и др.



Лекарства, които удължават QT-интервала, включително антиаритмични средства като хинидин, антихистамините астемизол и терфенадин, някои антипсихотици (особено пимозид и сертиндол), цизаприд, халофантрин и соталол, може да увеличат вероятността от камерни аритмии, когато се приемат заедно с трициклически антидепресанти.

Необходимо е повишено внимание при едновременно използване на амитриптилин и метадон, поради възможността за допълнителни ефекти върху QT-интервала и увеличава риска от сериозни сърдечносъдови ефекти.

Препоръчва се повишено внимание и за съвместно приложение на амитриптилин и диуретици, предизвикващи хипокалиемия (например фуросемид)

Тиоридазин: Едновременното приложение на амитриптилин и тиоридазин (субстрат на CYP2D6) трябва да се избягва, поради инхибиране на метаболизма на тиоридазин и последващия повишен риск от сърдечни нежелани реакции.

Трамадол: Съвместната употреба на трамадол (субстрат на CYP2D6) и трициклически антидепресанти (ТАД), като амитриптилин, повишава риска за припадъци и серотонинов синдром. Освен това, тази комбинация може да инхибира метаболизма на трамадол до активния метаболит и по този начин да се увеличи концентрацията на трамадол, което може да причини опиоидна токсичност.

Противогъбичните лекарствени продукти, като флуконазол и тербинафин, повишават серумните концентрации на трициклическите средства и съпътстващата токсичност. Появяват се синкоп и „torsade de pointes”.

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Депресанти на ЦНС: Амитриптилин може да засили седативните ефекти на алкохола, барбитуратите и други депресанти на ЦНС.

Потенциал на други лекарствени продукти да повлияят на амитриптилин

Трициклическите антидепресанти (ТАД), включително амитриптилин, се метаболизират предимно от чернодробните цитохром Р450 изоензими CYP2D6 и CYP2C19, които са полиморфни в популацията. Други изоензими, които участват в метаболизма на амитриптилин, са CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9.

Инхибитори на CYP2D6: Изоензимът CYP2D6 може да се инхибира от различни лекарства, напр. невролептици, инхибитори на обратното захващане на серотонина, бета-блокери и антиаритмични средства. Примерите за силни инхибитори на CYP2D6 включват бупропион, флуоксетин, пароксетин и хинидин. Тези лекарства могат да предизвикат значителни понижения на метаболизма на ТАД и значимо повишаване на плазмените концентрации. Плазмените нива на ТАД трябва да се проследяват, когато даден ТАД се прилага едновременно с друго лекарство, за което е известно, че е инхибитор на CYP2D6. Може да се наложи коригиране на дозата на амитриптилин (вижте точка 4.2). Препоръчва се повишено внимание в случаите на едновременно приложение на амитриптилин с дулоксетин, умерено мощен инхибитор на CYP2D6.

Други инхибитори на цитохром Р450: Циметидин, метилфенидат и калциеви антагонисти (например дилтиазем и верапамил) може да повишат плазмените нива на трициклическите антидепресанти и съпътстващата токсичност. Установено е, че противогъбичните средства, като флуконазол (CYP2C9 инхибитор) и тербинафин (инхибитор на CYP2D6), повишават серумните нива на амитриптилин и нортриптилин.



Изоензимите на CYP3A4 и CYP1A2 метаболизират амитриптилин в по-малка степен. Въпреки това е установено, че флувоксамин (силен инхибитор на CYP1A2) повишава плазмените концентрации на амитриптилин и тази комбинация трябва да се избягва. Клинично значими взаимодействия може да се очакват при едновременната употреба на амитриптилин и силни инхибитори на CYP3A4 като кетоконазол, итраконазол и ритонавир.

Трицикличните антидепресанти и невролептици взаимно инхибират метаболизма си; това може да доведе до нисък праг на конвулсии и припадъци. Може да се наложи корекция на дозата на тези лекарства.

Индуктори на цитохром P450: Пероралните контрацептиви, рифампицин, фенитоин, барбитурати, карбамазепин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) може да повишат метаболизма на трицикличните антидепресанти и да доведат до понижаване на техните плазмени нива и намаляване на терапевтичния отговор към тях.

Натриевият валпроат и валпромид могат да повишат концентрацията на амитриптилин в плазмата. Поради това се препоръчва клинично наблюдение.

В присъствието на етанол, свободните плазмени концентрации на амитриптилин и концентрациите на нортриптилин се повишават.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени клинични данни от употребата на амитриптилин при бременни жени.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3). Амитриптилин не се препоръчва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост и само след внимателна преценка на съотношението полза/риск.

По време на продължителна употреба и след прилагане в последните седмици от бременността, могат да се появят неонатални симптоми на абстиненция. Това може да включва раздразнителност, хипертония, тремор, неравномерно дишане, влошена способност за поемане на течности, силен плач и евентуално антихолинергични симптоми (задръжка на урина, запек).

Кърмене

Амитриптилин и неговите метаболити се екскретират в кърмата (съответстващо на 0,6% - 1% от майчината доза). Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати/да не се приложи терапията с този лекарствен продукт, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Амитриптилин намалява честотата на забременяване при плъхове (вижте точка 5.3). Няма данни за ефектите на амитриптилин върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Амитриптилин е седативно лекарство.

При пациенти, на които са предписани психотропни медикаменти, може да се очаква да има влошаване на общото внимание и концентрация и трябва да бъдат предупредени за понижаване на способността им да шофират или да работят с машини. Тези нежелани реакции могат да се засилят от едновременен прием с алкохол.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Амитриптилин може да предизвика нежелани реакции, подобни на тези при другите трициклични антидепресанти. Някои от споменатите по-долу нежелани реакции, например главоболие, тремор, нарушение на вниманието, запек и намалено либидо, могат също да са симптоми на депресия и обикновено намаляват, когато депресивното състояние се подобрява.

В изброяването по-долу е използвана следната конвенция:

Системо-органен клас (SOC) по MedDRA/предпочитан термин;

Много чести (>1/10);

Чести (>1/100, <1/10);

Нечести (>1/1000, <1/100);

Редки (>1/10 000, <1/1000);

Много редки (<1/10 000);

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

MedDRA SOC	Честота	Предпочитан термин
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Депресия на костния мозък, агранулоцитоза, левкопения, еозинофилия, тромбоцитопения.
Нарушения на метаболизма храненето	Редки	Намален апетит.
	С неизвестна честота	Анорексия, повишаване или понижаване на нивата на кръвната захар.
Психични нарушения	Много чести	Агресия.
	Чести	Състояние на обърканост, намалено либидо.
	Нечести	Хипомания, мания, тревожност, безсъние, кошмари.
	Редки	Делириум (при пациенти в напреднала възраст), халюцинации, суицидни мисли или поведение*.
	С неизвестна честота	Параноя.
Нарушения на нервната система	Много чести	Сънливост, тремор, световъртеж, главоболие, сънливост, нарушение на говора (дизартрия).
	Чести	Нарушено внимание, промяна на вкуса, парестезия, атаксия.
	Нечести	Конвулсии.
	Много редки	Акатизия, полиневропатия.
	С неизвестна честота	Екстрапирамидни нарушения.
Нарушения на очите	Много чести	Нарушение на акомодацията.
	Чести	Мидриаза
	Много чести	Остра глаукома.
	С неизвестна честота	Сухо око
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Шум в ушите.
Сърдечни нарушения	Много чести	Сърцебиене, тахикардия.
	Чести	Атриовентрикуларен блок, бедрен блок
	Нечести	Състояния на колапс, влошаване на сърдечната недостатъчност.
	Редки	Аритмия.



	Много редки	Кардиомиопатии, полиморфна камерна тахикардия („torsade de pointes“).
	С неизвестна честота	Миокардит със свръхчувствителност.
Съдови нарушения	Много често	Ортостатична хипотония.
	Нечесто	Хипертония.
	С неизвестна честота	Хипертермия.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много често	Запушен нос.
	Много редки	Алергично възпаление на белодробните алвеоли и на белодробната тъкан, съответно (алвеолит, синдром на Льофлер).
Стомашно-чревни нарушения	Много често	Сухота в устата, запек, гадене.
	Нечесто	Диария, повръщане, оток на езика.
	Редки	Уголемяване на слюнчената жлеза, паралитичен илеус.
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Жълтеница.
	Нечесто	Чернодробно увреждане (например холестатично чернодробно заболяване).
	С неизвестна честота	Хепатит.
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много често	Хиперхидроза.
	Нечесто	Обрив, уртикария, оток на лицето.
	Редки	Алоpecia, реакция на фоточувствителност.
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Често	Нарушения на уринирането.
	Нечесто	Задръжка на урина.
Нарушения на репродуктивната система и гърдата	Често	Еректилна дисфункция
	Нечесто	Галакторея.
	Редки	Гинекомастия.
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Често	Умора, чувство за жажда.
	Редки	Пирексия.
Изследвания	Много често	Увеличено тегло.
	Често	Абнормна електрокардиограма, електрокардиограма с удължен QT- интервал, електрокардиограма с удължен QRS-комплекс, хипонатриемия.
	Нечесто	Повишено вътреочно налягане.
	Редки	Намаляване на теглото. Абнормни изследвания на чернодробна функция, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишени трансминази.

*Съобщавани са случаи на суицидни мисли или поведение по време или непосредствено след приключване на лечението с амитриптилин (вижте точка 4.4).

Епидемиологични проучвания, проведени предимно при пациенти на 50-годишна възраст и по-възрастни, показват повишен риск от фрактури на костите при пациенти, приемащи SSRIs и ТАД. Механизмът, водещ до този риск, е неизвестен.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Антихолинергични симптоми: Мидриаза, тахикардия, ретенция на урина, сухи лигавици, намалена чревна перисталтика. Конвулсии. Треска. Внезапна поява на депресия на ЦНС. Понижено ниво на съзнание, прогресиращо в кома. Респираторна депресия.

Сърдечни симптоми: Аритмии (вентрикуларни тахиаритмии, torsade de pointes, камерно мъждене). ЕКГ типично показва удължен PR-интервал, разширяване на QRS-комплекса, удължаване на QT-интервала, плоска или обърната Т-вълна, ST-депресия и различна степен на прогресиране на сърдечния блок към сърдечен застои. Разширяването на QRS-комплекса обикновено точно корелира с тежестта на токсичността след остро предозиране. Сърдечна недостатъчност, хипотония, кардиогенен шок. Метаболитна ацидоза, хипокалиемия, хипонатриемия. Постмаркетингово наблюдение и съобщени в литературата случаи на манифестации на синдром на Brugada и ЕКГ картина тип Brugada (ЕКБ) при предозиране с амитриптилин.

Поглъщането на 750 mg или повече от възрастен може да доведе до тежка токсичност. Ефектите при предозиране се засилват от едновременното приемане на алкохол и други психотропни вещества. Налице е значителна индивидуална вариабилност в отговор на предозирането.

Предозирането с амитриптилин при деца може да има сериозни последствия. Децата са особено податливи на кома, кардиотоксичност, респираторната депресия, припадъци и хипонатриемия, летаргия, синусова тахикардия, сънливост, гадене, повръщане и хипергликемия.

По време на пробуждането, отново са вероятни объркване, възбуда, халюцинации и атаксия.

Лечение

1. Хоспитализация (интензивно отделение), ако е необходимо. Лечението е симптоматично и поддържащо.
2. Оценка и осигуряване на проходимостта на дихателните пътища, дишането и кръвообращението, чрез подходяща терапия. Да се осигури интравенозен (IV) достъп. Да се осъществява стриктно проследяване дори и при привидно неусложнени случаи.
3. Преглед на клиничните признаци. Да се изследват уреята и електролитите - трябва да се следи за нисък калий и да се наблюдава отделяната урина. Да се проверят артериалните кръвни газове - трябва да се следи за ацидоза. Да се направи изследване с електрокардиограф - трябва да се следи за QRS > 0,16 секунди.
4. Да не се дава флумазенил като антидот на токсичността на бензодиазепина при смесено предозиране.
5. Стомашна промивка може да се приложи само в рамките на един час от потенциалното фатално предозиране.
6. Може да се даде 50 g активен въглен, ако е в рамките на един час след поглъщането.
7. Проходимостта на дихателните пътища се поддържа чрез интубация, когато е необходимо. Лечение в респиратор се препоръчва, за да се предотврати евентуална



спиране на дишането. Необходим е непрекъснат ЕКГ-контрол на сърдечната функция в продължение на 3-5 дни. Лечението на следните се преценява за всеки отделен случай:

- широки QRS-интервали, сърдечна недостатъчност и камерни аритмии;
- циркулаторна недостатъчност;
- хипотония;
- хипертермия;
- конвулсии;
- метаболитна ацидоза.

8. Психомоторното разстройство и конвулсиите могат да се лекуват с диазепам.
9. Пациентите, които показват признаци на токсичност, трябва да се наблюдават в продължение на минимум 12 часа.
10. Наблюдение за рабдомиолиза, ако пациентът е бил в безсъзнание за значителен период от време.
11. Тъй като предозирането често е умишлено, пациентите могат да направят опит за самоубийство с други средства по време на фазата на възстановяване. Има смъртни случаи от умишлено или случайно предозирание с този клас медикаменти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидепресанти - Неселективен инхибитор на обратното захващане на моноамин (трициклически антидепресанти)

АТС код: N 06 AA 09

Механизъм на действие

Амитриптилин е трициклически антидепресант и аналгетик. Има изразени антихолинергични и седативни свойства. Предотвратява обратното захващане и по този начин инактивирането на норадреналин и серотонин в нервните терминали. Предотвратяването на обратното захващане на тези моноаминови невротрансмитери засилва тяхното действие в мозъка. Изглежда, че това е свързано с действието на антидепресантите.

Механизмът на действие включва и ефекти на блокиране на йонните канали по отношение на натриевия, калиевия и N-метил-D-аспартатния (NMDA) канал, както на централно ниво, така и на ниво гръбначен мозък. Ефектите върху норадреналин, натрий и NMDA са механизми, за които е известно, че участват в контрола на невропатичната болка, профилактиката на хроничното тензионно главоболие и профилактиката на мигрена. Ефектът на амитриптилин за намаляване на болката не е свързан с неговите антидепресивни свойства.

Трициклическите антидепресанти притежават афинитет към мускариновите и хистаминовите H₁ рецептори в различна степен.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на амитриптилин е доказана за лечение на следните показания при възрастни:

- Голямо депресивно разстройство
- Невропатична болка
- Профилактика на хронично тензионно главоболие
- Профилактика на мигрена

Ефикасността и безопасността на амитриптилин е доказана за лечение на нощно укачване при деца на възраст 6 и повече години (вижте точка 4.1).



Препоръчителните дози са дадени в точка 4.2. За лечение на депресия, при пациенти с тежка депресия на болнично лечение, са били използвани дози до 200 mg дневно и по изключение - до 300 mg дневно.

Антидепресивният и аналгетичният ефект обикновено се проявяват след 2-4 седмици; седативното действие не е отложено.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Обвити таблетки

При перорално приложение на таблетките от и 25 mg, максимални серумни концентрации се постигат в рамките 4 часа. ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ часа; диапазон 1,93-7,98 часа). След перорално приложение на 50 mg, средната $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; диапазон 10.85-45.70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; диапазон 39,06-164,52 nmol/l). Средната абсолютна перорална бионаличност е 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; диапазон 0,219-0,756).

Разпределение

Привидният обем на разпределение (V_d), оценен след интравенозно приложение, е $1221 L \pm 280 L$; диапазон 769-1702 L (16 ± 3 L/kg).

Свързването с плазмените протеини е около 95%.

Амитриптилин и неговият основен метаболит нортриптилин преминават през плацентарната бариера.

При кърмещи майки, амитриптилин и нортриптилин се отделят в малки количества с кърмата. Съотношението на концентрацията в кърмата/концентрация в плазмата при жена е приблизително 1:1. Изчислената дневна експозиция на кърмачето (амитриптилин + нортриптилин) е средно 2% от дозите на амитриптилин съобразно теглото на майката (в mg/kg) (вижте точка 4.6).

Биотрансформация

In vitro метаболизмът на амитриптилин се осъществява предимно чрез деметилиране (CYP2C19, CYP3A4) и хидроксилиране (CYP2D6), последвано от конюгиране с глюкуронова киселина. Други участващи изоензими са CYP1A2 и CYP2C9. Метаболизмът се характеризира с генетичен полиморфизъм. Основният активен метаболит е вторичен амин, нортриптилин.

Нортриптилин е по-мощен инхибитор на норадреналина в сравнение с обратното захващане на серотонина, докато амитриптилин инхибира еднакво добре обратното захващане на норадреналин и серотонин. Други метаболити, като цис- и транс-10-хидроксиамитриптилин и цис- и транс-10-хидроксинонтриптилин, имат същия профил като нортриптилин, но са със значително по-слабо действие. Деметилнортриптилин и амитриптилин N оксид се откриват само в плазмата в съвсем малки количества; последният е почти неактивен. Всички метаболити имат по-слаб антихолинергичен ефект от амитриптилин и нортриптилин. В плазмата доминира количеството на общия 10- хидроксинонтриптилин, но повечето от метаболитите са конюгирани.

Елиминиране

Елиминационният полуживот ($t_{1/2}$) на амитриптилин след перорално приложение е около 25 часа ($24,65 \pm 6,31$ часа; диапазон 16,49-40,36 часа). Средният системен клирънс (Cl_s) е $39,24 \pm 10,18$ L/час, диапазон 24,53-53,73 L/час.

Екскрецията се осъществява главно с урината. Бъбречното елиминиране на непроменен амитриптилин е незначително (около 2%).



Равновесните плазмени концентрации на амитриптилин + нортриптилин за повечето пациенти се достигат в рамките на една седмица, като в равновесно състояние плазмените концентрации се състоят от приблизително равни части амитриптилин и нортриптилин след денонощие на лечение с конвенционални таблетки, 3 пъти дневно.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст са установени по-дълъг полуживот и понижени стойности на пероралния клирънс (Cl_o), дължащи се забавен метаболизъм.

Намалена чернодробна функция

Чернодробното увреждане може да редуцира чернодробната екстракция, което води до високи плазмени нива, поради което определянето на дозовия режим при такива пациенти трябва да става с повишено внимание (вижте точка 4.2).

Намалена бъбречна функция

Бъбречната недостатъчност не оказва влияние върху кинетиката.

Полиморфизъм

Метаболизмът се характеризира с генетичен полиморфизъм (CYP2D6 и CYP2C19) (вижте точка 4.2).

Връзка фармакокинетика/фармакодинамика

Плазмените концентрации на амитриптилин и нортриптилин при отделните индивиди варират в много широк диапазон и не е установена проста корелация с терапевтичния отговор.

Терапевтичната плазмена концентрация при голяма депресия е около 80–200 ng/ml (≈ 280 –700 pmol/l) (за амитриптилин + нортриптилин). Нива над 300–400 ng/ml са свързани с повишен риск от нарушения в сърдечната проводимост по отношение на удължаване на QRS-комплекса или AV блок.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Амитриптилин инхибира йонните канали, които са отговорни за сърдечната реполяризация (hERG каналите), в горния микромоларен диапазон на терапевтичните плазмени концентрации. Ето защо, амитриптилин може да повиши риска за сърдечна аритмия (вижте точка 4.4).

Генотоксичният потенциал на амитриптилин е проучван в различни *in vitro* и *in vivo* изпитвания. Въпреки че тези проучвания показват частично противоречиви резултати, специфичният потенциал за хромозомни аберации не може да бъде изключен. Не са провеждани дългосрочни проучвания за канцерогенност.

В репродуктивни проучвания не са наблюдавани тератогенни ефекти при мишки, плъхове или зайци, когато амитриптилин е прилаган перорално в дози от 2–40 mg/kg/ден (до 13 пъти максималната препоръчителна доза на амитриптилин при хора от 150 mg/ден или 3 mg/kg/ден за пациент с тегло 50 kg). Въпреки това, литературни данни дават основание да се предполага риск за малформации и забавяне на осификацията при мишки, хамстери, плъхове и зайци при прилагане на дози, надвишаващи 9–33 пъти максималната препоръчителна доза при човек. Установена е възможна връзка с влияние върху фертилитета при плъхове, а именно по-ниска честота на забременяване. Причината за влиянието върху фертилитета не е известна.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



Ядро: лактоза монохидрат, картофено нишесте, талк, магнезиев стеарат, повидон.

Обвивка: основен бутилметакрилатен съполимер, захароза, талк, арабска гума, кохинил червено А (Е-124) и брилянтно черно; пчелен восък бял, карнаубски восък.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Обвитите таблетки са опаковани в блистери от Al/PVC фолио; по 30 обвити таблетки във всеки. Един блистер (30 таблетки) или два блистера (60 таблетки) са поставени заедно с листовка в картонена кутия с необходимите обозначения.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Майлан ЕООД
Офис сграда „Сердика офиси“
бул. Ситняково № 48, ет. 7
1505 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амитриптилин МАЙЛАН 25 mg обвити таблетки: 20000517

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 07/09/2000 г.

Дата на последно подновяване: 12/07/2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

11/2021 г.

