

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Amitriptilin Sandoz 10 mg filmom obložene tablete

Amitriptilin Sandoz 25 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta Amitriptilin Sandoz 10 mg sadrži 10 mg amitriptilina (u obliku amitriptilinklorida).

Jedna filmom obložena tableta Amitriptilin Sandoz 25 mg sadrži 25 mg amitriptilina (u obliku amitriptilinklorida).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: sadrži laktozu.

Svaka filmom obložena tableta od 10 mg sadrži 57,5 mg laktoze hidrata.

Svaka filmom obložena tableta od 25 mg sadrži 61,8 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

#### **Amitriptilin Sandoz 10 mg**

Svijetloplave, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete glatke površine, promjera 6,0 mm – 6,4 mm.

#### **Amitriptilin Sandoz 25 mg**

Svijetlocrvene, okrugle, bikonveksne filmom obložene tablete glatke površine bez mrlja ili točkica, s razdjelnim urezom na jednoj strani, promjera 6,9 mm-7,2 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Amitriptilin Sandoz je indiciran za:

- liječenje velikog depresivnog poremećaja u odraslih
- liječenje neuropatske boli u odraslih
- profilaktičko liječenje kronične tenzijske glavobolje u odraslih
- profilaktičko liječenje migrene u odraslih
- liječenje noćne enureze u 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

|                 |
|-----------------|
| <b>HALMED</b>   |
| 16 - 01 - 2025  |
| <b>ODOBRENO</b> |

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 s nižom dozom i postupno 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 bolesnici u dobi iznad 65 godina i bolesnici 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 bolesnika i podnošljivosti.

Doze više od 100 mg potrebno je primjenjivati s oprezom.

Doza održavanja je najniža djelotvorna doza.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### *Trajanje liječenja*

Antidepresivni učinak obično nastupa nakon 2 – 4 tjedna. Liječenje antidepresivima je simptomatsko i stoga se mora nastaviti tijekom odgovarajuće dugog razdoblja, obično do 6 mjeseci nakon oporavka kako bi se spriječio relaps.

#### Neuropatska bol, profilaktičko liječenje kronične tenzijske glavobolje i profilaktičko liječenje migrene

Dozu je potrebno titrirati u svakog bolesnika posebno do one doze koja osigurava odgovarajuću analgeziju uz podnošljive nuspojave. Uglavnom, potrebno je primijeniti najnižu djelotvornu dozu tijekom 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 - 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 tjedna doziranja.

#### *Stariji bolesnici u dobi iznad 65 godina i bolesnici 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. Dozu se može povisiti ovisno o odgovoru pojedinog bolesnika i podnošljivosti.

#### *Pedijatrijska populacija*

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

#### *Trajanje liječenja*

### *Neuropatska bol*

Liječenje je simptomatsko i stoga se treba provoditi tijekom odgovarajuće dugog razdoblja. Mnogim je bolesnicima potrebno nekoliko godina liječenja. Preporučuje se redovito praćenje kako bi se potvrdilo da je nastavak terapije i dalje primjeren za bolesnika.

### *Profilaktičko liječenje kronične tenzijske glavobolje i profilaktičko liječenje migrene u odraslih*

Liječenje se mora provoditi tijekom odgovarajuće dugog razdoblja. Preporučuje se redovito praćenje kako bi se potvrdilo da je nastavak terapije i dalje primjeren za bolesnika.

### Noćna enureza

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučene doze za:

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

Dozu je potrebno postupno 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.

#### *Trajanje liječenja*

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

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

Kod prestanka liječenja, amitriptilin je potrebno postupno ukidati.

### Posebne populacije

#### *Smanjena funkcija bubrega*

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

#### *Smanjena funkcija jetre*

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

#### *Inhibitori CYP2D6 citokroma P450*

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

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

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

### Način primjene

Amitriptilin Sandoz se primjenjuje peroralno.

Tablete se trebaju progutati s vodom.

### Prestanak liječenja

Kod prestanka terapije, lijek je potrebno postupno ukidati tijekom nekoliko tjedana.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

Istodobno liječenje MAO inhibitorima (inhibitorima monoaminooksidaze) je kontraindicirano (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna 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.

U djece u dobi ispod 6 godina.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Uz visoke doze vjerojatno će se javiti srčane aritmije i teška hipotenzija. One mogu nastati i u bolesnika s već prisutnom srčanom bolešću koji uzimaju normalne doze.

#### Produljenje QT intervala

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi produljenja QT intervala. Savjetuje se oprez u bolesnika sa značajnom bradikardijom, u bolesnika s nekompenziranim zatajenjem srca ili u bolesnika koji istodobno uzimaju lijekove koji produljuju QT interval. Poznato je da su poremećaji elektrolita (hipokalemija, hiperkalemija, hipomagnezemija) stanja koja povećavaju proaritmijski rizik.

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

Potreban je veliki oprez ako se amitriptilin primjenjuje u bolesnika s hipertireozom ili onima koji primaju lijekove za štitnjaču jer se mogu razviti srčane aritmije.

Stariji bolesnici su osobito skloni ortostatskoj hipotenziji.

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

U bolesnika s rijetkim stanjem plitke prednje očne sobice i uskim kutom očne sobice mogu nastati napadaji akutnog glaukoma zbog dilatacije zjenice.

#### Samoubojstvo/suicidalne misli

Depresija je povezana s povećanim rizikom od suicidalnih misli, samoozljeđivanja i samoubojstva (događaja povezanih sa samoubojstvom). Taj će rizik trajati sve dok ne nastupi značajna remisija. Budući da poboljšanje možda neće nastupiti tijekom prvih nekoliko tjedana liječenja ili dulje, bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati sve dok ne nastupi takvo poboljšanje. Uobičajeno je kliničko iskustvo da rizik od samoubojstva može biti povećan u ranim fazama oporavka.

Poznato je da su bolesnici koji u anamnezi imaju događaje povezane sa samoubojstvom ili koji pokazuju značajan stupanj suicidalne ideacije prije početka liječenja pod većim rizikom od suicidalnih misli ili pokušaja samoubojstva i da ih je potrebno pažljivo nadzirati tijekom liječenja. Metaanaliza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja antidepresiva u odraslih bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima pokazala je povećan rizik od suicidalnog ponašanja uz antidepresive u usporedbi s placebom u bolesnika mlađih od 25 godina.

Tijekom medikamentoznog liječenja, osobito na početku liječenja i nakon promjene doze, potrebno je pažljivo nadziranje bolesnika, osobito onih pod visokim rizikom. Bolesnike (i njegovatelje bolesnika) potrebno je upozoriti na potrebu da obrate pozornost na svako moguće kliničko pogoršanje, suicidalno ponašanje ili misli i neobične promjene ponašanja te da odmah potraže liječnički savjet ako se pojave ti simptomi.

U manično-depresivnih osoba može nastupiti pomak prema maničnoj fazi; ako bolesnik 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 prilagodbu antidijabetičke terapije u bolesnika s dijabetesom; uz to, sama depresija može utjecati na ravnotežu glukoze u bolesnika.

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 ustezanja kao što su glavobolja, malaksalost, nesanica i razdražljivost.

Amitriptilin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji primaju SSRI (vidjeti dijelove 4.5).

#### Serotoninski sindrom

Istodobna primjena određenih opioida (npr. tramadola, buprenorfina) i drugih serotonergičkih lijekova, kao što su MAO inhibitori, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) ili triciklički antidepresivi mogu dovesti do serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasno stanje (vidjeti dio 4.5).

Ako je istodobno liječenje drugim serotonergičkim lijekovima klinički opravdano, savjetuje se pažljivo promatranje bolesnika, osobito tijekom početka liječenja i povećanja doze.

Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog statusa, autonomnu nestabilnost, neuromuskularne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije ovisno o težini simptoma

#### 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 bolesnika s enurezom potrebno pridržavati se istih mjera opreza kao i kod liječenja bolesnika s depresijom.

#### *Teške kožne reakcije*

Teške kožne nuspojave (engl. severe cutaneous adverse reactions, SCAR), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), koje mogu biti opasne za život ili smrtonosne, prijavljene su u vezi s liječenjem amitriptilinom. Većina tih reakcija pojavila se unutar 2 do 6 tjedana.

U trenutku propisivanja lijeka bolesnike je potrebno obavijestiti o znakovima i simptomima te ih pomno pratiti radi moguće pojave kožnih reakcija.

Ako se pojave znakovi i simptomi koji ukazuju na te reakcije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Amitriptilin Sandoz. Liječenje lijekom Amitriptilin Sandoz se u tog bolesnika ne smije ni u kojem trenutku ponovno započeti te je potrebno razmotriti zamjensko liječenje (kako je prikladno).

#### Pedijatrijska populacija

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

#### Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze, ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 filmom obloženoj tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### **Mogući utjecaj amitriptilina na druge lijekove**

##### Kontraindicirane kombinacije

MAO inhibitori (neselektivni, kao i selektivni A (moklobemid) i B (selegilin)) – rizik od “serotoninskog sindroma” (vidjeti 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 tijekom liječenja tricikličkim antidepresivima.

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

*Lijekovi koji produljuju QT interval* uključujući antiaritmike kao što je kinidin, antihistaminike astemizol i terfenadin, neke antipsihotike (posebice pimozid i sertindol), cisaprid, halofantrin i sotalol, mogu povećati vjerojatnost pojave ventrikularnih aritmija kad se uzimaju s tricikličkim antidepresivima.

Budite oprezni kad istodobno 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 nuspojava.

*Tramadol*: Istodobna 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 središnjeg živčanog sustava (SŽS-a)*: Amitriptilin može pojačati sedativne učinke alkohola, barbiturata i drugih depresora SŽS-a.

Serotoninergički lijekovi, kao što su inhibitori MAO, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) ili određeni opiodi (npr. buprenorfin) povećavaju rizik od serotoninskog sindroma, potencijalno po život opasnog stanja, (vidjeti dio 4.4).

#### **Mogući utjecaj 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 ponovne pohrane 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 razina tricikličkih antidepresiva u plazmi kad god se neki triciklički antidepresiv istodobno primjenjuje s drugim lijekom za koji se zna da je jaki inhibitor CYP2D6. Može biti potrebna prilagodba doze amitriptilina (vidjeti dio 4.2.). Savjetuje se oprez pri istodobnoj primjeni amitriptilina i duloksetina, koji je umjereni inhibitor CYP2D6.

*Drugi inhibitori citokroma P450*: Cimetidin, metilfenidat i blokatori kalcijevih kanala (npr. diltiazem i verapamil) mogu povišiti razine tricikličkih antidepresiva u plazmi i popratnu toksičnost. Opaženo je da antimikotici poput flukonazola (inhibitor CYP2C9) i terbinafina (inhibitor CYP2D6) povišuju razine 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, itrakonazol 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 razina 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. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni klinički podaci o izloženosti amitriptilinu tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Žene reproduktivne dobi trebale bi koristiti učinkovite kontracepcijske mjere tijekom liječenja Amitriptilin Sandoz i 7 mjeseci nakon završetka liječenja.

Amitriptilin se ne preporučuje tijekom trudnoće osim kad za tim postoji jasna potreba i samo nakon pažljivog razmatranja omjera rizika i koristi.

Tijekom kronične primjene i nakon primjene tijekom zadnjih tjedana trudnoće mogu nastati simptomi ustezanja kod novorođenčeta. Oni mogu uključivati razdražljivost, hipertoniju, tremor, nepravilno disanje, smanjeni unos tekućine i glasno plakanje te moguće antikolinergičke simptome (urinarna retencija, zatvor).

Muškarcima se preporučuje da koriste učinkovite kontracepcijske mjere i da ne budu očevi djeteta dok primaju Amitriptilin Sandoz i 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

##### 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 u štakora (vidjeti dio 5.3.). Nema dostupnih podataka o učincima amitriptilina na plodnost u ljudi.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Amitriptilin je sedativ.

U bolesnika kojima je propisan psihotropni lijek može se očekivati da imaju određeno smanjenje opće pozornosti i koncentracije te ih treba upozoriti na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Te nuspojave mogu biti pojačane kod istodobnog uzimanja alkohola.

#### **4.8. Nuspojave**

Amitriptilin može izazvati nuspojave slične drugim tricikličkim antidepresivima. Neke od niže navedenih nuspojava, npr., glavobolja, tremor, poremećaj pozornosti, 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 sustava / preporučeni pojam;

Vrlo često ( $\geq 1/10$ );

Često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ );

Manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ );

Rijetko ( $> 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ );

Vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ );

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

| MedDRA klasifikacija                            | Učestalost   | Preporučeni pojam                                                                      |
|-------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sustava               | rijetko      | depresija koštane srži, agranulocitoza, leukopenija, eozinofilija, trombocitopenija    |
| Poremećaji metabolizma i prehrane               | rijetko      | smanjeni apetit                                                                        |
|                                                 | nepoznato    | anoreksija, povišenje ili sniženje razine šećera u krvi                                |
| Psihijatrijski poremećaji                       | vrlo često   | agresija                                                                               |
|                                                 | često        | stanje konfuzije, smanjeni libido, agitacija                                           |
|                                                 | manje često  | hipomanija, manija, anksioznost, nesanica, noćna mora                                  |
|                                                 | rijetko      | delirij (u starijih bolesnika), halucinacija, suicidalne misli ili ponašanje*          |
|                                                 | nepoznato    | paranoja                                                                               |
| Poremećaji živčanog sustava                     | vrlo često   | somnolencija, tremor, omaglica, glavobolja, omamljenost, poremećaj govora (dizartrija) |
|                                                 | često        | poremećaj pozornosti, 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 labirinta                      | manje često  | tinitus                                                                                |
| 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 s preosjetljivošću                                                 |
| Krvožilni poremećaji                            | vrlo često   | ortostatska hipotenzija                                                                |
|                                                 | manje često  | hipertenzija                                                                           |
|                                                 | nepoznato    | hipertermija                                                                           |
| Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja | vrlo često   | začepljen nos                                                                          |
|                                                 | vrlo rijetko | alergijska upala plućnih alveola (alveolitis) i plućnog tkiva (Löfllerov sindrom)      |
| Poremećaji probavnog sustava                    | vrlo često   | suha usta, zatvor, mučnina                                                             |
|                                                 | manje često  | proljevi, povraćanje, edem jezika                                                      |
|                                                 | rijetko      | povećanje žlijezda slinovnica, paralitički ileus                                       |
| Poremećaji jetre i žuči                         | rijetko      | žutica                                                                                 |
|                                                 | manje često  | oštećenje funkcije jetre (npr. kolestatska bolest jetre)                               |
|                                                 | nepoznato    | hepatitis                                                                              |
| Poremećaji kože i                               | vrlo često   | hiperhidroza                                                                           |

H A L M E D

16 - 01 - 2025

ODOBRENO

|                                               |             |                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| potkožnog tkiva                               | manje često | osip, urtikarija, edem lica                                                                                                              |
|                                               | rijetko     | alopecija, reakcija fotosjetljivosti                                                                                                     |
|                                               | nepoznato   | reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)                                                                        |
| Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava        | često       | poremećaji mokrenja                                                                                                                      |
|                                               | manje često | urinarna retencija                                                                                                                       |
| Poremećaji reproduktivnog sustava 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, produljeni QT interval na elektrokardiogramu, produljeni QRS kompleks na elektrokardiogramu, hiponatremija |
|                                               | manje često | povišen intraokularni tlak                                                                                                               |
|                                               | rijetko     | smanjena tjelesna težina, abnormalni rezultati testova jetrene funkcije, povišena alkalna fosfataza u krvi, povišene transaminaze.       |

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

Teške kožne nuspojave (SCAR), uključujući reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), prijavljene su u vezi s liječenjem amitriptilinom (vidjeti dio 4.4.).

Epidemiološka ispitivanja, uglavnom provedena u bolesnika u dobi od 50 godina i starijih, pokazuju povećan rizik od prijeloma kosti u bolesnika koji primaju SSRI-jeve i tricikličke antidepresive. Mehanizam koji dovodi do ovog rizika nije poznat.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9. Predoziranje**

### Simptomi

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

*Srčani simptomi:* aritmije (ventrikularne tahiaritmije, *torsade de pointes*, ventrikularna fibrilacija). EKG karakteristično pokazuje produljeni PR interval, proširenje QRS kompleksa, produljenje QT intervala, izravnane ili inverzije T-vala, depresiju ST segmenta i razne stupnjeve 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. Tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet i u literaturi

prijavljeni su slučajevi Brugadina sindroma i EKG obrasci Brugada tipa pri predoziranju amitriptilinom.

**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. Predoziranje amitriptilinom u djece može imati ozbiljne posljedice. Djeca su osobito osjetljiva razvoju kome, kardiotoksičnosti, respiratorne depresije, napadaja, hiponatremije, letargije, sinusne tahikardije, omamljenosti, mučnine, povraćanja i hiperglikemije.

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

#### Liječenje

1. Prijem u bolnicu (jedinica intenzivne skrbi), ako je potrebno. Liječenje je simptomatsko i potporno.
2. Procijeniti i odgovarajuće liječiti po principu ABC (A (engl. *airway*) – dišni putovi, 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 izmokrene 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 dišnih putova intubacijom. Savjetuje se liječenje pomoću respiratora kako bi se spriječio mogući respiratorni arrest. Kontinuirano praćenje srčane funkcije pomoću EKG-a tijekom 3-5 dana. Odluka o liječenju sljedećeg ovisit će od slučaja:
  - široki QRS interval, zatajenje srca i ventrikularne aritmije
  - zatajenje cirkulacije
  - hipotenzija
  - hipertermija
  - konvulzije
  - metabolička acidoza
8. Nemir i konvulzije mogu se liječiti diazepamom.
9. Bolesnike koji pokazuju znakove toksičnosti potrebno je pratiti najmanje 12 sati.
10. Pratiti moguću pojavu rabdomiolize ako je bolesnik bez svijesti dulje vrijeme.
11. S obzirom na to da je predoziranje često namjerno, bolesnici mogu pokušati samoubojstvo na druge načine tijekom faze oporavka. S ovom skupinom lijekova bilo je smrtnih slučajeva namjernim ili slučajnim predoziranjem.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina  
ATK oznaka: N06AA09

#### Mehanizam djelovanja

Amitriptilin je triciklički antidepresiv i analgetik. Ima izrazita antikolinergička i sedativna svojstva. Sprječava ponovnu pohranu te posljedično inaktivaciju noradrenalina i serotonina na živčanim završecima. Sprječavanje ponovne pohrane 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 centralnoj razini i razini kralježničke moždine. Poznato je da su učinci noradrenalina, natrija i NMDA mehanizmi uključeni u održavanje neuropatske boli, profilaksu kronične tenzijske glavobolje i profilaksu migrene. Učinak amitriptilina na smanjenje boli nije povezan s njegovim antidepresivnim svojstvima.

Triciklički antidepresivi imaju različit stupanj 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 kronične tenzijske glavobolje
- profilaksa migrene

Djelotvornost i sigurnost amitriptilina dokazana je u liječenju noćne enureze u djece u dobi od 6 i više godina (vidjeti 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 u teško depresivnih bolesnika u bolnici.

Antidepresivni i analgetski učinci obično nastupaju nakon 2 – 4 tjedna; sedativno djelovanje nije odgođeno.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene tableta, vršne razine u serumu postižu 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 % ( $F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$ ; raspon 0,219 – 0,756).

### Distribucija

Prividni volumen distribucije ( $V_d$ )<sub>β</sub> procijenjen nakon intravenske primjene iznosi  $1221 \text{ l} \pm 280 \text{ l}$ ; raspon 769 – 1702 l ( $16 \pm 3$  l/kg).

Vežanje za proteine plazme iznosi oko 95 %.

Amitriptilin i glavni metabolit nortriptilin prelaze placentalnu barijeru.

U dojilja se amitriptilin i nortriptilin izlučuju u maloj količini u majčino mlijeko. Omjer koncentracije u mlijeku/ koncentracija u plazmi u žena je oko 1:1. Procijenjena dnevna izloženost dojenčeta (amitriptilinu + nortriptilinu) prosječno odgovara 2 % odgovarajuće doze amitriptilina po kilogramu tjelesne težine u majke (u mg/kg) (vidjeti 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 pohrane noradrenalina nego serotonina, dok amitriptilin jednako dobro inhibira pohranu 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-oksidi 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 ( $t_{1/2}$ ) amitriptilina nakon peroralne primjene iznosi oko 25 sati ( $24,65 \pm 6,31$  sati; raspon 16,49 – 40,36 sati). Srednja vrijednost sistemskog klirensa ( $Cl_s$ ) iznosi  $39,24 \pm 10,18$  l/h, raspon 24,53 – 53,73 l/h.

Izlučivanje se uglavnom odvija putem mokraće. Eliminacija nepromijenjenog amitriptilina putem bubrega je beznačajna (oko 2 %).

U većine bolesnika, razine amitriptilina i nortriptilina u plazmi postižu stanje dinamičke ravnoteže unutar tjedan dana, a u stanju dinamičke ravnoteže razina u plazmi sastoji se od približno jednakih udjela amitriptilina i nortriptilina tijekom 24 sata nakon liječenja konvencionalnim tabletama 3 puta na dan.

#### *Stariji bolesnici*

U starijih bolesnika dokazan je dulji poluvijek i smanjene vrijednosti oralnog klirensa ( $Cl_o$ ) zbog usporenog metabolizma.

#### *Smanjena funkcija jetre*

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

#### *Smanjena funkcija bubrega*

Zatajenje bubrega ne utječe na kinetiku.

#### Polimorfizam

Metabolizam je podložan genskom polimorfizmu (CYP2D6 i CYP2C19) (vidjeti 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 ng/ml ( $\approx 280 - 700$  nmol/l) (za amitriptilin + nortriptilin). Razine iznad 300 – 400 ng/ml povezane su s povećanim rizikom od poremećaja provođenja podražaja u srcu u smislu produljenog QRS kompleksa ili AV bloka.

### **5.3. Neklinički 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 (vidjeti dio 4.4.).

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

U reproduktivnim ispitivanjima, teratogeni učinci nisu bili opaženi u miševa, štakora ili kunića 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 u ljudi od 150 mg/dan ili 3 mg/kg na dan za bolesnika težine 50 kg). Međutim, podaci iz literature ukazuju na rizik od malformacija i odgođene osifikacije u miševa, hrčaka, štakora i kunića pri dozi 9-33 puta višoj od maksimalne preporučene doze. Postojala je moguća povezanost s učinkom na plodnost u štakora, točnije, nižom stopom graviditeta. Razlog za taj učinak na plodnost nije poznat.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

#### **Amitriptilin Sandoz 10 mg**

##### *Jezgra*

laktoza hidrat

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat vrste A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

##### *Ovojnica*

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000

indigo karmin (E132)

#### **Amitriptilin Sandoz 25 mg**

##### *Jezgra*

laktoza hidrat

kalcijev hidrogenfosfat dihidrat

kukuruzni škrob

natrijev škroboglikolat vrste A

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

magnezijev stearat

##### *Ovojnica*

laktoza hidrat

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

makrogol 4000

željezov oksid, crveni (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

**HALMED**

**16 - 01 - 2025**

**ODOBRENO**

3 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

##### **Amitriptilin Sandoz 10 mg**

100 tableta u blisteru (bijeli, neprozirni PP/Al), u kutiji

##### **Amitriptilin Sandoz 25 mg**

30 tableta u blisteru (bijeli, neprozirni PP/Al), u kutiji

25 tableta u blisteru (bijeli, neprozirni PP/Al), u kutiji

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amitriptilin Sandoz 10 mg: HR-H-353563534

Amitriptilin Sandoz 25 mg: HR-H-482648654

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18. svibanj 1994.

Datum posljednje obnove: 28. rujan 2016.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

12. prosinca 2024.