

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Амитриптилин 25 mg, филм-обложена таблета

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Амитриптилин 25 mg филм-обложена таблета: Секоја филм-обложена таблета содржи 25 mg амитриптилин хидрохлорид.

Екципиенси со познат ефект:

Амитриптилин 25 mg филм-обложена таблета: Секоја филм-обложена таблета содржи 96,6 mg лактоза монохидрат.

За целосна листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Амитриптилин 25 mg филм-обложени таблети: жолти, округли, филм-обложени таблети

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтските индикации

Амитриптилин е индициран за:

- третман на големо депресивно растројство кај возрасни
- третман на невропатска болка кај возрасни
- профилатички третман на хронично тензична главоболка (ЦТТХ) кај возрасни
- профилатички третман на мигрена кај возрасни
- третман на ноќна енуреза кај деца на возраст од 6 години и повеќе кога органската патологија, вклучително и спина бифида и сродни нарушувања, се исклучени и не е постигнат одговор на сите други третмани без лекови и лекови, вклучително и спазмолитици и производи поврзани со вазопресин. Овој лек треба да го препишува само здравствен работник со експертиза во управувањето со постојана енуреза.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Амитриптилин филм-обложени таблети 25 mg

mk-spc-amiro1-25mg-fc-tabs-v02-r00-a0



Не сите шеми на дозирање може да се постигнат со сите фармацевтски форми / јачини. Соодветната формулација / јачина треба да биде избрана за почетните дози и за сите следни зголемувања на дозите.

Големо депресивно растројство

Дозирањето треба да се започне на ниско ниво и да се зголемува постепено, внимателно забележувајќи го клиничкиот одговор и сите докази за неподносливост.

Возрасни

Првично 25 mg 2 пати на ден (50 mg на ден). Доколку е потребно, дозата може да се зголеми за 25 mg секој втор ден до 150 mg на ден поделена во две дози.

Дозата на одржување е најниската ефективна доза.

Постари пациенти над 65 години и пациенти со кардиоваскуларни заболувања

Првично 10 mg-25 mg на ден.

Дневната доза може да се зголеми до 100 mg - 150 mg, во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот и толеранцијата.

Дневните дози над 100 mg треба да се користат со претпазливост.

Дозата на одржување е најниската ефективна доза.

Педијатриска популација:

Амитриптилин не треба да се користи кај деца и адолесценти на возраст под 18 години, бидејќи безбедноста и ефикасноста не се утврдени (види дел 4.4).

Времетраење на третманот

Антидепресивниот ефект обично започнува по 2 - 4 недели. Третманот со антидепресиви е симптоматски и затоа мора да се продолжи за соодветно време обично до 6 месеци по закрепнувањето, со цел да се спречи релапс.

Невропатска болка, профилатички третман на хронично тензична главоболка и профилатички третман на мигрена кај возрасни

Пациентите треба индивидуално да се титрираат во дозата што обезбедува соодветна аналгезија со толерантни несакани реакции на лекот. Општо земено, најниската ефективна доза треба да се користи за најкратко траење потребно за лекување на симптомите.

Возрасни

Препорачани дози се 25 mg - 75 mg навечер. Дозите над 100 mg треба да се користат со претпазливост.

Почетната доза треба да биде 10 mg - 25 mg навечер. Дозите може да се зголемат со 10 mg - 25 mg на секои 3 - 7 дена како што се толерира.

Дозата може да се зема еднаш дневно или да се подели во две дози. Единечна доза над 75 mg не се препорачува.

Аналгетскиот ефект нормално се забележува по 2-4 недели од дозирањето.



Постари пациенти над 65 години и пациенти со кардиоваскуларни заболувања

Се препорачува почетна доза од 10 mg - 25 mg навечер.

Дози над 75 mg треба да се користат со претпазливост.

Општо, се препорачува да се започне третман во опсег на пониски дози, како што се препорачува за возрасни. Дозата може да се зголеми во зависност од индивидуалниот одговор на пациентот и толеранцијата.

Педијатриска популација

Амитриптилин не треба да се користи кај деца и адолесценти на возраст под 18 години, бидејќи безбедноста и ефикасноста не се утврдени (види дел 4.4).

Времетраење на третманот

Невропатска болка

Третманот е симптоматски и затоа треба да се продолжи за соодветно време. Кај многу пациенти, терапијата може да биде потребна неколку години. Се препорачува редовно повторна проценка за да се потврди дека продолжувањето на третманот останува соодветно за пациентот.

Профилактички третман на хронично тензична главоболка и профилактички третман на мигрена кај возрасни

Третманот мора да се продолжи за соодветно време. Се препорачува редовно повторна проценка за да се потврди дека продолжувањето на третманот останува соодветно за пациентот.

Нокна енуреза

Педијатриска популација

Препорачани дози за:

- деца на возраст од 6 до 10 години: 10 mg - 20 mg. За оваа возрасна група треба да се користи соодветна дозирна форма.
- деца на возраст од 11 години и повеќе: 25 mg - 50 mg на ден.

Дозата треба постепено да се зголемува.

Дозата се администрира 1-1½ часа пред спиење.

ЕКГ треба да се изврши пред да се започне терапија со амитриптилин за да се исклучи синдромот на долг QT.

Максималниот период на третман не треба да надминува 3 месеци.

Доколку се потребни повторени курсеви на амитриптилин, треба да се спроведува медицински преглед на секои 3 месеци.

При прекинување на третманот, амитриптилин треба постепено да се повлекува.

Специјални популации

Намалена бубрежна функција

Овој лек може да се дава во вообичаени дози на пациенти со ренална инсуфициенција.



Срцеви аритмии и тешка хипотензија веројатно ќе се појават при висока доза. Тие исто така може да се појават кај пациенти со претходно постоење на срцеви заболувања кои земаат нормална доза.

Пролонгирање на QT интервалот

Регистрирани се случаи на продолжување на QT интервалот и аритмија во пост-маркетингскиот период. Се препорачува претпазливост кај пациенти со значителна брадикардија, кај пациенти со некомпензирана срцева слабост или кај пациенти кои истовремено земаат лекови со продолжување на QT. Познато е дека нарушувањата на електролитите (хипокалемија, хиперкалемија, хипомагнезмија) се состојби што го зголемуваат проаритмискиот ризик.

Анестетиците дадени за време на три / тетрациклични антидепресивни терапии може да го зголемат ризикот од аритмии и хипотензија. Ако е можно, прекинете го овој медицински производ неколку дена пред операцијата; ако итна операција е неизбежна, анестезиологот треба да биде известен дека пациентот се лекува со овој лек.

Неопходно е големо внимание ако амитриптилин се администрира кај пациенти со хипертироидна жлезда или кај оние кои примаат лекови за тироидната жлезда, бидејќи може да се развијат срцеви аритмии.

Постарите пациенти се особено подложни на ортостатска хипотензија.

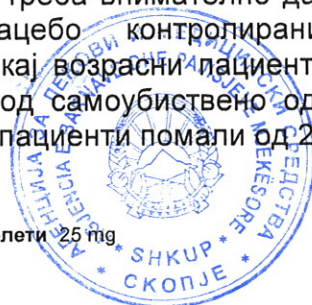
Овој медицински производ треба да се користи со претпазливост кај пациенти со конвулзивни нарушувања, задршка на урина, хипертрофија на простата, хипертироидизам, параноидна симптоматологија и напредни хепатални или кардиоваскуларни заболувања, стеноза на пилорус и паралитичен илеус.

Кај пациенти со ретка состојба на плитка предна комора и тесен агол на комората, може да се предизвикаат напади на акутен глауком како резултат на проширување на зеницата.

Самоубиство / самоубиствени мисли

Депресијата е поврзана со зголемен ризик од самоубиствени мисли, самоповредување и самоубиство (настани поврзани со самоубиство). Овој ризик продолжува сè додека не се појави значителна ремисија. Бидејќи подобрувањето не може да се случи во текот на првите неколку недели или повеќе од третманот, пациентите треба внимателно да се следат додека не се појави такво подобрување. Општо е клиничко искуство дека ризикот од самоубиство може да се зголеми во раните фази на закрепнување.

Пациентите со историја на настани поврзани со самоубиство, или оние кои покажуваат значителен степен на самоубиствена идеја пред почетокот на третманот, се знае дека имаат поголем ризик од самоубиствени мисли или обиди за самоубиство и треба внимателно да следат за време на третманот. Мета-анализа на плацебо контролирани клинички испитувања на антидепресивни лекови кај возрасни пациенти со психијатриски нарушувања покажа зголемен ризик од самоубиствено однесување со антидепресиви во споредба со плацебо кај пациенти помали од 25 години.



Тесниот надзор на пациентите, а особено на оние со висок ризик, треба да ја придружува терапијата со лекови, особено во раниот третман и по промените на дозата. Пациентите (и негувателите на пациентите) треба да бидат предупредени за потребата од следење на какво било влошување на клиничката слика, самоубиствено однесување или мисли и невообичаени промени во однесувањето и веднаш да побараат медицински совет доколку се појават овие симптоми.

Кај манично-депресивните средства може да се појави промена кон манична фаза; ако пациентот влезе во манична фаза, амитриптилин треба да се прекине.

Како што е опишано за други психотропници, амитриптилин може да ги модифицира одговорите на инсулин и гликоза кои бараат прилагодување на антидијабетичната терапија кај пациенти со дијабетес; покрај тоа, самата депресивна болест може да влијае на рамнотежата на глукозата кај пациентите.

Хиперпирексија е забележана кај трициклични антидепресиви кога се администрираат со антихолинергични или со невротични лекови, особено во топло време.

По продолжена администрација, ненадејниот прекин на терапијата може да произведе симптоми на повлекување како што се главоболка, малаксаност, несоница и раздразливост.

Амитриптилин треба да се користи со претпазливост кај пациенти кои примаат SSRI (видете дел 4.2 и 4.5).

Нокна енуреза

ЕКГ треба да се изврши пред да се започне терапија со амитриптилин за да се исклучи синдромот на долг QT.

Амитриптилин за енуреза не треба да се комбинира со антихолинергичен лек. Самоубиствени мисли и однесување може да се развијат за време на раниот третман со антидепресиви за други нарушувања освен депресија; истите мерки на претпазливост забележани при лекување на пациенти со депресија, затоа треба да се следат при лекување на пациенти со енуреза.

Детска популација

Не се достапни долгорочни податоци за безбедност кај деца и адолесценти во врска со растот, созревањето и когнитивниот развој и однесувањето (види дел 4.2).

Овој производ содржи лактоза. Пациенти со ретки наследни проблеми со нетолеранција на галактоза, дефицит на Lapp лактаза или малапсорпција на гликоза-галактоза не треба да го земаат овој лек.



Антифунгални, како што се флуконазол и тербинафин, ја зголемуваат концентрацијата на трицикли во серумот и придружната токсичност. Пријавени се синкопа и torsades de pointes.

Комбинации кои бараат претпазливост при употреба

Депресанти на ЦНС: Амитриптилин може да ги подобри седативните ефекти на алкохолот, барбитуратите и другите депресанти на ЦНС.

Потенцијал на други медицински производи да влијаат на амитриптилин

Трицикличните антидепресиви (ТСА), вклучително и амитриптилин, првенствено се метаболизираат од страна на хепаталните цитохром P450 изозими CYP2D6 и CYP2C19, кои се полиморфни во популацијата. Други изозими вклучени во метаболизмот на амитриптилин се CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9.

Инхибитори на CYP2D6: Изозимот CYP2D6 може да биде инхибиран од различни лекови, на пр. невролептици, инхибитори на повторното навлегување на серотонин, бета блокатори и антиаритмици. Примери за силни инхибитори на CYP2D6 вклучуваат бупропион, флуоксетин, пароксетин и кинидин. Овие лекови може да создадат значително намалување на метаболизмот во ТСА и значително зголемување на концентрацијата во плазмата. Размислете за следење на нивото на плазма на ТСА, секогаш кога ТСА треба да се администрира заедно со друг лек за кој се знае дека е инхибитор на CYP2D6. Можеби е потребно прилагодување на дозата на амитриптилин (видете дел 4.2).

Други инхибитори на цитохром P450: циметидин, метилфенидат и блокатори на калциумовите канали (на пр. дилтиазем и верапамил) може да ги зголемат нивоата на трициклични антидепресиви во плазмата и придружната токсичност. Забележани се антимицотици како што се флуконазол (CYP2C9 инхибитор) и тербинафин (CYP2D6 инхибитор) кои го зголемуваат серумското ниво на амитриптилин и нортриптилин.

CYP3A4 и CYP1A2 изозими го метаболизираат амитриптилин во помала мера. Сепак, се покажа дека флувоксамин (силен CYP1A2 инхибитор) ги зголемува концентрациите на амитриптилин во плазмата и оваа комбинација треба да се избегнува. Клинички релевантни интеракции може да се очекуваат со истовремена употреба на амитриптилин и силни CYP3A4 инхибитори како кетоназол, итраконазол и ритонавир.

Трициклични антидепресиви и невролептици меѓусебно го инхибираат метаболизмот; ова може да доведе до спуштен праг на грчеви и напади. Можеби е потребно да се прилагоди дозата на овие лекови.

Индуктори на цитохром P450: Орални контрацептиви, рифампицин, фенитоин, барбитурати, карбамазепин и кантарион (*Hypericum perforatum*) може да го зголемат метаболизмот на трицикличните антидепресиви и да резултираат во намалени плазма нивоа на трициклични антидепресиви и намален антидепресив.

Во присуство на етанол, концентрацијата на слободен амитриптилин во плазмата и концентрацијата на нортриптилин беа зголемени.

Концентрацијата на амитриптилин во плазмата може да се зголеми со натриум валпроат и валпромид. Затоа се препорачува клиничко следење.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

За амитриптилин се достапни само ограничени клинички податоци во врска со употребата во бременост.

Студиите врз животни покажаа токсичност на репродуктивноста (види дел 5.3). Амитриптилин не се препорачува за време на бременоста, освен ако не е јасно потребно и само по внимателно разгледување на ризикот / придобивката.

За време на хронична употреба и по администрација во последните недели од бременоста, може да се појават симптоми на неонатално откажување. Ова може да вклучува раздрзливост, хипертонија, тремор, нередовно дишење, слабо пиеење и силно плачење и евентуално антихолинергични симптоми (задршка на урина, запек).

Доење

Амитриптилин и неговите метаболити се излучуваат во мајчиното млеко (што одговара на 0,6% - 1% од мајчината доза). Не може да се исклучи ризик за детето што се дои. Мора да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се прекине / воздржи од терапија со овој лек земајќи ги предвид придобивките од доењето за детето и придобивките од терапијата за жената.

Плодност

Амитриптилин ја намалува стапката на бременост кај стаорци (види дел 5.3). Нема податоци за ефектите на амитриптилин врз плодноста кај луѓето.

4.7 Ефекти на лекот врз способноста за возење и ракување со машини

Амитриптилин е седативен лек.

Пациентите на кои им се препишуваат психотропни лекови може да се очекува да имаат одредено оштетување на општото внимание и концентрација и треба да се предупредат за нивната способност да возат или да работат со машини. Овие негативни ефекти може да се потенцираат со истовремен внес на алкохол.

4.8 Несакани дејства

Амитриптилин може да предизвика несакани дејства слични на другите трициклични антидепресиви. Некои од подолу споменатите несакани дејства на пр. главоболка, тремор, нарушување на вниманието, запек и намалено либидо, исто така, може да бидат симптоми на депресија и обично се ослабуваат кога депресивната состојба се подобрува.

Во списокот подолу се користи следната конвенција:
Системот MedDRA на органи класи / префериран термин;
Многу чести ($\geq 1/10$)
Чести ($\geq 1/100 < 1/10$)

Амитриптилин филм-обложени таблети 25 mg

mk-spc-amirof-25mg-fc-tabs-v02-r00-a0

Страна 9 од 17

Невообичаени ($\geq 1/1.000 < 1/100$)

Ретки ($\geq 1 / 10.000 < 1/1.000$),

Многу ретки ($< 1 / 10.000$)

Непознато (не може да се утврди од достапните податоци).

| Системот MedDRA на органи класи | Фреквенција | Префериран термин |
|---|--------------|---|
| Нарушувања на крвниот и лимфниот систем | Ретко | Депресија на коскена срцевина, агранулоцитоза, леукопенија, еозинофилија, тромбоцитопенија. |
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната | Ретко | Намален апетит. |
| Нарушувања на метаболизмот и исхраната | Непознато | Анорексија, зголемување или намалување на нивото на шеќер во крвта. |
| Психијатриски нарушувања | Многу често | Агресија. |
| | Често | Конфузна состојба, намалено либидо, вознемиреност. |
| | Невообичаено | Хипоманија, манија, вознемиреност, несоница, кошмар. |
| | Ретко | Делириум (кај постари пациенти), халуцинација, самоубиствени мисли или однесување *. |
| Нарушувања на нервниот систем | Непознато | Параноја |
| | Многу често | Сомноленција, тремор, вртоглавица, главоболка, поспаност, нарушување на говорот (дизартрија). |
| | Често | Нарушување на вниманието, дисгезија, парестезија, атаксија. |
| | Невообичено | Конвулзија. |
| | Многу ретко | Акатизија, полиневропатија. |
| Нарушувања на очите | Непознато | Екстрапирамидално нарушување. |
| | Многу често | Нарушување на акомодација. |
| | Често | Мидријаза. |
| | Многу ретко | Акутен глауком. |
| Нарушувања на увото и лавиринтот | Непознато | Суво око. |
| | Невообичаено | Тинитус. |
| Срцеви нарушувања | Многу често | Палпитации, тахикардија. |
| | Често | Атриовентрикуларен блок, bundle branch block. |
| | Невообичаено | Состојби на колапс, влошување на срцевата слабост. |
| | Ретко | Аритмија. |
| | Многу ретко | Кардиомиопати, torsades de pointes |
| | Непознато | Преосетливост на миокардитис. |
| Васкуларни нарушувања | Многу често | Ортостатска хипотензија. |
| | Невообичаено | Хипертензија. |

| | | |
|--|--------------|--|
| | Непознато | Хипертермија. |
| Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања | Многу често | Затнат нос. |
| | Многу ретко | Алергиско воспаление на белодробните алвеоли и на белодробното ткиво, соодветно (алвеолитис, Лафлеров синдром). |
| Нарушувања на гастроинтестиналниот тракт | Многу често | Сува уста, запек, гадење. |
| | Невообичаено | Дијареа, повраќање, едем на јазик. |
| | Ретко | Зголемување на плунковните жлезди, паралетичен илеус. |
| Хепатобилијарни нарушувања | Ретко | Жолтица. |
| | Невообичаено | Хепатално оштетување (на пр. холестатско заболување на црниот дроб). |
| | Непознато | Хепатитис. |
| Нарушувања на кожата и поткожното ткиво | Многу често | Хиперхидроза. |
| | Невообичаено | Осип, уртикарија, едем на лице. |
| | Ретко | Алопеција, реакција на фотосензитивност. |
| Бубрежни и уринарни нарушувања | Често | Нарушувања на миктурицијата |
| | Невообичаено | Задржување на урина. |
| Нарушувања на репродуктивниот систем и градите | Често | Еректилна дисфункција. |
| | Невообичаено | Галактореја. |
| | Ретко | Гинекомастија. |
| Општи нарушувања и состојби на местото на администрација | Често | Замор, чувство на жед. |
| | Ретко | Пирексија. |
| Инвестирации | Многу често | Зголемена тежина. |
| | Често | Абнормален електрокардиограм, електрокардиограм QT продолжен, електрокардиограм QRS комплекс пролонгиран, хипонатремија. |
| | Невообичаено | Зголемен интраокуларен притисок. |
| | Ретко | Намалена тежина. Тест на функцијата на црниот дроб абнормален, алкална фосфатаза во крвта зголемена, трансаминази зголемени. |

* Извештаи за случаи на самоубиствени мисли или однесување биле пријавени за време на третманот со или веднаш по завршувањето на третманот со амитриптилин (види дел 4.4).

Епидемиолошките студии, главно спроведени кај пациенти на возраст од 50 години и постари, покажуваат зголемен ризик од фрактури на коските кај пациенти кои примаат SSRI и TCA. Механизмот што доведува до овој ризик е непознат.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавување на сомнителни несакани дејства по добивање на одобрение за ставање на лек во промет е особено важно. Тоа овозможува континуирано следење на состојбата помеѓу користа/ризиот на лекот. Од здравствените

работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции преку Националниот систем за известување. Здравствените работници треба да пријавуваат било какви сомнителни несакани во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирањето

Симптоми

Антихолинергични симптоми: Мидријаза, тахикардија, задржување на урина, суви мукозни мембрани, намалена подвижност на цревата. Конвулзии. Треска. Ненадејна појава на депресија на ЦНС. Намалена свест која напредува во кома. Респираторна депресија.

Срцеви симптоми: Аритмии (вентрикуларна тахиаритмија, torsades de pointes, вентрикуларна фибрилација). ЕКГ-то карактеристично покажува пролонгиран PR-интервал, проширување на QRS-комплексот, продолжување на QT, изедначување или инверзија на Т-бран, депресија на ST-сегментот и различен степен на срцев блок кој преминува во срцев мир. Проширувањето на QRS-комплексот обично корелира добро со сериозноста на токсичноста по акутните предозирања. Срцева слабост, хипотензија, кардиоген шок. Метаболна ацидоза, хипокалемија, хипонатремија.

Голтање од 750 mg или повеќе од возрастено лице може да резултира со сериозна токсичност. Ефектите во предозирање ќе се зајакнат со истовремено внесување алкохол и други психотропни супстанции. Постои значително индивидуална варијабилност како одговор на предозирање. Децата се особено подложни на кардиотоксичност и напади и хипонатремија.

За време на будењето, повторно, конфузија, вознемиреност и халуцинации и атаксија.

Третман

1. Прием во болница (единица за интензивна нега) доколку е потребно. Третманот е симптоматски и поддржувачки.
2. Проценете ги и третирајте ги ABC (дишните патишта, дишењето и циркулацијата) како што е соодветно. Обезбедете IV пристап. Тесен мониторинг дури и во очигледно некомплицирани случаи.
3. Испитајте дали има клинички карактеристики. Проверете ја уреата и електролитите - побарајте низок калиум и следете го излезот на урина. Проверете артериски крвни гасови - побарајте ацидоза. Изведете електрокардиограф - побарајте $QRS > 0,16$ секунди.
4. Не давајте флумазенил за да ја врати токсичноста на бензодиазепин во мешани предозирање.
5. Размислете за гастрична лаважа само ако во рок од еден час по потенцијално фатално предозирање.
6. Дајте 50 g јаглен ако во рок од еден час по голтањето.
7. Проодноста на дишните патишта се одржува со интубација, каде што е потребно. Третман во респиратор се препорачува да се спречи можен

респираторен арест. Континуирано ЕКГ-мониторинг на срцевата функција за 3-5 дена. За третман на следново ќе се одлучува од случај до случај:

- Широки QRS-интервали, срцева слабост и вентрикуларни аритмии
- Циркулаторна инсуфициенција
- Хипотензија
- Хипертермија
- Конвулзии
- Метаболна ацидоза.

8. Немирите и конвулзиите може да се третираат со диазепам.

9. Пациентите кои покажуваат знаци на токсичност треба да се следат минимум 12 часа.

10. Следете ја рабдомиолизата ако пациентот бил во несвест подолго време.

11. Бидејќи предозирањето е често намерно, пациентите можат да се обидат со самоубиство со други средства во текот на фазата на опоравување. Смртни случаи со намерно или случајно предозирање се случиле со оваа класа на лекови.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Психоаналептици, антидепресиви, АТС код: N06AA09

Механизам на дејство

Амитриптилин е трицикличен антидепресив и аналгетик. Има означени антихолинергични и седативни својства. Тоа го спречува повторното навлегување, а со тоа и инактивацијата на норадреналин и серотонин на нервните терминали. Превенцијата на повторното преземање на овие невротрансмитери на моноамин го потенцира нивното дејство во мозокот. Ова се чини дека е поврзано со антидепресивната активност.

Механизмот на дејствување, исто така, вклучува ефекти на блокирање на јонски канали врз натриумот, калиумот и NMDA каналот и на централно и на рбетниот мозок. Ефектите на норадреналин, натриум и NMDA се механизми за кои се знае дека се вклучени во одржување на невропатска болка, профилакса на главоболка од типот на хронична напнатост и профилакса на мигрена. Ефектот на намалување на болката на амитриптилин не е поврзан со неговите антидепресивни својства.

Трициклични антидепресиви поседуваат афинитет кон рецептори на мускарински и хистамин H1 во различен степен.

Клиничка ефикасност и безбедност

Ефикасноста и безбедноста на амитриптилин се докажани во третмани на следниве индикации кај возрасни:

- Големо депресивно нарушување
- Невропатска болка
- Профилакса на хронично тензишна главоболка

Амитриптилин филм-обложени таблети 25 mg

mk-spc-amirof-25mg-fc-tabs-v02-r00-a0

Страна 13 од 17

- Профилакса на мигрена

Ефикасноста и безбедноста на амитриптилин е докажана за третмани на нокна енуреза кај деца на возраст од 6 години и повеќе (види дел 4.1).

Препорачаните дози се дадени во дел 4.2. За третман на депресија, дози до 200 mg на ден и, повремено, до 300 mg на ден се користат кај сериозно депресивни пациенти во болница.

Антидепресивните и аналгетски ефекти обично се поставуваат по 2-4 недели; седативното дејство не се одложува.

5.2 Фармакокинетикски својства

Апсорпција

Орална администрација на таблети резултира со максимално ниво на серум за околу 4 часа. ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ часа; опсег 1,93-7,98 часа) По перорална администрација од 50 mg, просечната $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ ng / ml; опсег 10,85-45,70 ng / ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol / l; опсег 39,06-164,52 nmol / l). Средната апсолутна биорасположивост на усната шуплина е 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; опсег 0,219-0,756).

Дистрибуција

Очигледниот волумен на дистрибуција (V_d) β проценет по интравенска администрација е $1221 L \pm 280 L$; опсег 769-1702 L ($16 \pm 3 L / kg$).

Врзувањето со плазматскиот протеин е околу 95%.

Амитриптилин и главниот метаболит нортриптилин поминуваат низ плацентарната бариера.

Кај доилките, амитриптилин и нортриптилин се излачуваат во мали количини со мајчиното млеко. Односот концентрација на млеко / концентрација во плазма кај жените е околу 1: 1. Процентата дневна изложеност на новороденчиња (амитриптилин + нортриптилин) во просек е 2% од соодветните дози на амитриптилин поврзани со мајчината тежина (во mg/kg) (види дел 4.6).

Биотрансформација

Ин витро метаболизмот на амитриптилин се одвива главно со деметилација (CYP2C19, CYP3A4) и хидроксилација (CYP2D6) проследено со конјугација со глукуронска киселина. Другите вклучени изозими се CYP1A2 и CYP2C9. Метаболизмот е предмет на генетски полиморфизам. Главниот активен метаболит е секундарниот амин, нортриптилин.

Нортриптилин е помокен инхибитор на норадреналин отколку на внес на серотонин, додека амитриптилин го инхибира навлегувањето на норадреналин и серотонин подеднакво добро. Другите метаболити, како што се цис- и транс-10-хидроксиамитриптилин и цис- и транс-10-хидроксиноортиптилин имаат ист профил како нортриптилин, но е значително послаб. Деметилнортриптилин и амитриптилин N оксид се присутни само во плазмата во минимални количини; последново е скоро неактивно. Сите метаболити се помалку антихолинергични од амитриптилин и нортриптилин. Во плазмата доминира количината на вкупно 10-хидроксиноортиптилин, но повеќето метаболити се конјугирани.

Елиминација

Полуживотот на елиминација ($t_{1/2 \beta}$) амитриптилин по перорална администрација е околу 25 часа ($24,65 \pm 6,31$ часа; опсег од 16,49-40,36 часа). Средниот системски клиренс (Cl_s) е $39,24 \pm 10,18$ L / h, опсег 24,53-53,73 L / h.

Екскрецијата продолжува главно со урина. Бубрежната елиминација на непроменетиот амитриптилин е незначителна (околу 2%).

Нивото на амитриптилин + нортриптилин во плазма во стабилна состојба се постигнува за една недела кај повеќето пациенти, а во стабилна состојба плазматското ниво содржи околу еднакви делови на амитриптилин и нортриптилин околу часовникот по третманот со конвенционални таблети 3 пати на ден.

Постари пациенти

Покажан е подолг полуживот и намалени вредности на клиренс на орален (Cl_o) како резултат на намалена стапка на метаболизам кај постари пациенти.

Намалена хепатална функција

Со оштетување на црниот дроб може да се намали црнодробната екстракција што резултира во поголеми нивоа во плазмата и треба да се внимава при дозирање на овие пациенти (види дел 4.2).

Намалена бубрежна функција

Бубрежната инсуфициенција нема никакво влијание врз кинетиката.

Полиморфизам

Метаболизмот е предмет на генетски полиморфизам (CYP2D6 и CYP2C19) (види дел 4.2).

Фармакокинетичка / фармакодинамичка врска

Концентрациите во плазмата на амитриптилин и нортриптилин варираат многу широко помеѓу поединците и не е утврдена едноставна корелација со терапевтскиот одговор.

Терапевтската концентрација во плазмата кај главната депресија е околу 80 - 200 ng / ml ($\approx 280 - 700$ nmol / l) (за амитриптилин + нортриптилин). Нивоа над 300-400 ng / ml се поврзани со зголемен ризик од нарушување на срцевата спроводливост во однос на продолжениот QRS-комплекс или AV блок.

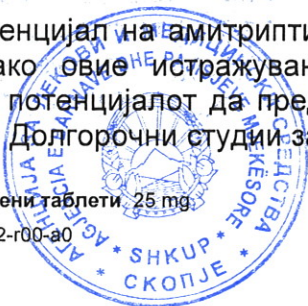
5.3 Предклинички податоци за безбедноста на лекот

Амитриптилин ги инхибира јонските канали, кои се одговорни за срцевата реполаризација (hERG канали), во горниот микромоларен опсег на терапевтски концентрации во плазмата. Затоа, амитриптилин може да го зголеми ризикот од срцева аритмија (види дел 4.4).

Генотоксичниот потенцијал на амитриптилин е испитан во различни студии in vitro и in vivo. Иако овие истражувања открија делумно контрадикторни резултати, особено потенцијалот да предизвика аберации на хромозомите не може да се исклучи. Долгорочни студии за канцерогеност не се извршени.

Амитриптилин филм-обложени таблети, 25 mg

mk-spc-amirof-25mg-fc-tabs-v02-r00-a0



Во репродуктивните студии тератогени ефекти не биле забележани кај глувци, стаорци или зајаци кога амитриптилин се давал орално во дози од 2-40 mg / kg / ден (до 13 пати поголема од максималната препорачана доза на човечки амитриптилин од 150 mg на ден или 3 mg / kg / ден за пациент од 50 kg). Сепак, литературните податоци сугерираат ризик за малформации и доцнења во осификација на глувци, хрчацци, стаорци и зајаци со 9 33 пати поголема од максималната препорачана доза. Постоеше можна поврзаност со ефект врз плодноста кај стаорци, имено пониска стапка на бременост. Причината за влијанието врз плодноста е непозната.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро

Натриум скроб гликолат (тип А)

Целулоза, микрокристална

Лактоза монохидрат

Повидон

Пченкарен скроб

Силициум диоксид, колоиден безводен Магнезиум стеарат

Талк

Обвивка

Хипромелоза

Макрогол 400

Титаниум диоксид

Талк

Помошен ексципиенс за Амитриптилин 25 mg филм-обложени таблети: кинолин жолта E104 (Quinoline Yellow E104).

6.2 Инкомпатибилности

Не е познато.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Посебни препораки за чување

Да се чува под 25 .С. Заштитете од светлина и влага.

6.5 Пакување

Амитриптилин 25 mg филм-обложени таблети:

PVC-PE-PVDC/Aluminium блистери. Големина на пакување од 30 филм-обложени таблети.



6.6. Посебни мерки на претпазливост за отстранување на производот

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

СЕПТИМА дооел
ул. Христо Татарчев 13 бр.9
1000 Скопје, Р.С. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Амитриптилин 25 mg филм-обложени таблети: 11-1444/3 од 07.04.2017

,

9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јули 2021

For internal use only: mk-spc-amiroi-25mg-fc-tabs-v02-r00-a0



Амитриптилин филм-обложени таблети 25 mg

mk-spc-amiroi-25mg-fc-tabs-v02-r00-a0

Страна 17 од 17

