

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

AMITRIPTYLINE-GRINDEKS 10 mg apvalkotās tabletes
AMITRIPTYLINE-GRINDEKS 25 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 10 mg amitriptilīna hidrohlorīda (*amitriptylini hydrochloridum*).
Katra apvalkotā tablete satur 25 mg amitriptilīna hidrohlorīda (*amitriptylini hydrochloridum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību:

katra 10 mg tablete satur krāsvielu kumačs 4R (E 124) un 85,5 mg laktozes monohidrāta;
katra 25 mg tablete satur krāsvielu saulrieta dzeltenais FCF (E 110) un 74,5 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

10 mg apvalkotās tabletes: ar gaiši zilu apvalku pārklātas apaļas tabletes ar abpusēji izliektām virsmām. Lauzuma vietā baltas vai baltas ar dzeltenu nokrāsu.

25 mg apvalkotās tabletes: ar dzeltenu apvalku pārklātas apaļas tabletes ar abpusēji izliektām virsmām. Lauzuma vietā baltas vai baltas ar dzeltenu nokrāsu.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Amitriptyline-Grindeks apvalkotās tabletes indicētas:

- smagu depresijas epizožu ārstēšanai pieaugušajiem;
- neiropātisku sāpju ārstēšanai pieaugušajiem;
- hronisku spriedzes tipa galvassāpju (*chronic tension type headache*, CTTH) profilaktiskai ārstēšanai pieaugušajiem;
- migrēnas profilaktiskai ārstēšanai pieaugušajiem;
- nakts enurēzes ārstēšanai bērniem no 6 gadu vecuma, ja ir izslēgta organiska patoloģija, tostarp *spina bifida* un saistītie traucējumi, ir izslēgta un nav panākta reakcija uz visām pārējām ārstēšanām ar un bez medikamentiem, tostarp spazmolītiskām un ar vazopresīnu saistītām zālēm. Šīs zāles drīkst izrakstīt tikai veselības aprūpes speciālists ar zināšanām pastāvīgas enurēzes pārvaldībā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ne visas zāļu dozēšanas shēmas var īstenot ar visām zāļu farmaceutiskajām formām/stiprumiem. Sākuma devām un turpmākajai devu palielināšanai jāizvēlas atbilstošā zāļu forma/stiprums.

Smagas depresijas epizodes

Dozēšana jāuzsāk ar mazāko devu un pakāpeniski jāpalielina, rūpīgi vērojot klīnisko atbildes reakciju un jebkādas liecības par nepanesību.

Pieaugušie

Sākuma deva ir 25 mg 2 reizes dienā (50 mg dienā). Ja nepieciešams, devu var palielināt par 25 mg katru otro dienu līdz 150 mg dienā, sadalot divās devās.

Uzturošā deva ir tāda pati kā mazākā efektīvā deva.

Gados vecāki pacienti, kuri vecāki par 65 gadiem, un pacienti ar sirds un asinsvadu slimību

Sākuma deva ir 10–25 mg dienā.

Dienas devu var palielināt līdz 100-150 mg, sadalot divās devās, atkarībā no individuālā pacienta reakcijas un panesības.

Devas virs 100 mg jālieto, ievērojot piesardzību.

Uzturošā deva ir tāda pati kā mazākā efektīvā deva.

Pediātriskā populācija

Amitriptilīnu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo drošums un efektivitāte nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums

Antidepresanti parasti iedarbojas pēc 2-4 nedēļām. Ārstēšana ar antidepresantiem ir simptomātiska un tādēļ jāturpina atbilstošu laiku, parasti līdz 6 mēnešiem pēc atveseļošanās, lai novērstu recidīvu.

Neiropātiskas sāpes, hronisku spriedzes tipa galvassāpju profilaktiska ārstēšana un migrēnas profilaktiska ārstēšana

Devu pacientiem jāitrē individuāli, lai tā sniegtu atbilstošu atsāpināšanu ar panesamām zāļu blakusparādībām. Parasti jālieto vismazākā efektīvā deva vismazāko laiku, kāds nepieciešams simptomu ārstēšanai.

Pieaugušie

Ieteicamās devas ir 25-75 mg dienā, lietojot vakarā. Devas virs 100 mg jālieto, ievērojot piesardzību. Sākuma devai jābūt 10-25 mg vakarā. Devas var palielināt par 10-25 mg ik pēc 3-7 dienām, atkarībā no panesības.

Devu var lietot vienreiz dienā vai sadalīt divās devās. Netiek rekomendēta viena deva, kas pārsniedz 75 mg.

Pretsāpju iedarbība parasti novērojama pēc 2-4 nedēļu dozēšanas.

Gados vecāki pacienti, kuri vecāki par 65 gadiem, un pacienti ar sirds un asinsvadu slimību

Ieteicamā sākuma deva ir 10–25 mg vakarā.

Devas virs 75 mg jālieto, ievērojot piesardzību.

Parasti tiek rekomendēts uzsākt ārstēšanu zemākā devu diapazonā, nekā rekomendēts pieaugušajiem. Devu var palielināt, atkarībā no individuālā pacienta reakcijas un panesības.

Pediātriskā populācija

Amitriptilīnu nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo drošums un efektivitāte nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšanas ilgums

Neiropātiskas sāpes

Ārstēšana ir simptomātiska un tādēļ jāturpina atbilstošu laiku. Daudziem pacientiem terapija var būt nepieciešama vairākus gadus. Paildzinātai ārstēšanai tiek rekomendēta regulāra atkārtota izvērtēšana, lai apstiprinātu, ka ārstēšanas turpināšana joprojām ir piemērota pacientam.

Hronisku spriedzes tipa galvassāpju profilaktiska ārstēšana un migrēnas profilaktiska ārstēšana pieaugušajiem

Ārstēšana jāturpina atbilstošu laiku. Tiek rekomendēta regulāra atkārtota izvērtēšana, lai apstiprinātu, ka ārstēšanas turpināšana joprojām ir piemērota pacientam.

Nakts enurēze

Pediatriskā populācija

Ieteicamās devas ir:

- bērniem vecumā no 6 līdz 10 gadiem: 10-20 mg. Šajā vecuma grupā jālieto piemērotāka zāļu forma;
- bērniem, kuri vecāki par 11 gadiem: 25-50 mg dienā.

Deva jāpalielina pakāpeniski.

Deva jālieto 1-1,5 stundas pirms gulētiešanas.

Pirms terapijas uzsākšanas jāveic EKG, lai izslēgtu pagarināta QT sindromu.

Maksimālais ārstēšanas kursa periods nedrīkst pārsniegt 3 mēnešus.

Ja nepieciešams atkārtot ārstēšanas kursu ar amitriptilīnu, jāveic medicīniskā pārskatīšana reizi 3 mēnešos.

Pārtraucot ārstēšanu, amitriptilīna deva jāsamazina pakāpeniski.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru mazspēju šīs zāles var dot parastās devās.

Aknu darbības traucējumi

Ieteicama uzmanīga dozēšana un, ja iespējams, seruma līmeņa noteikšana.

Citohroma P450 CYP2D6 inhibitori

Atkarībā no individuālas pacienta reakcijas jāapsver mazāka amitriptilīna deva, ja ārstēšanai ar amitriptilīnu tiek pievienots spēcīgs CYP2D6 inhibitors (piem., bupropions, hinidīns, fluoksetīns, paroksetīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Zināmi vāji CYP2D6 vai CYP2C19 metabolizētāji

Šiem pacientiem var būt augstāka amitriptilīna un tā aktīvā metabolīta nortriptilīna koncentrācija plazmā. Apsveriet 50% samazinājumu no ieteiktās sākuma devas.

Lietošanas veids

Amitriptyline-Grindeks apvalkotās tabletes paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Tabletes jānorij, virsū uzdzerot ūdeni.

Ārstēšanas pārtraukšana

Pārtraucot terapiju, zāļu deva pakāpeniski jāsamazina vairāku nedēļu laikā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Nesens miokarda infarkts. Jebkuras pakāpes sirds blokāde vai sirdsdarbības traucējumi un koronāro artēriju nepietiekamība.

Vienlaicīga ārstēšana ar MAO inhibitoriem (monoamīnoksidāzes inhibitoriem) ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga amitriptilīna un MAOI ievadīšana var izraisīt serotonīna sindromu (simptomu kombinācija, iespējams, ieskaitot uzbudinājumu, apjukumu, trīci, mioklonusu un hipertermiju).

Ārstēšanu ar amitriptilīnu var uzsākt 14 dienas pēc neatgriezenisku neselektīvu MAOI lietošanas pārtraukšanas un vismaz vienu dienu pēc atgriezeniskā moklobemīda lietošanas pārtraukšanas. Ārstēšanu ar MAOI var uzsākt 14 dienas pēc amitriptilīna lietošanas pārtraukšanas.

Smaga aknu slimība.

Bērniem, kuri nav sasnieguši 6 gadu vecumu.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Lietojot lielas devas, visticamāk radīsies sirds aritmijas un smaga hipotensija. Tās var rasties arī pacientiem ar iepriekš esošu sirds slimību, kuri lieto normālas devas.

QT intervāla pagarināšanās

Pēcregistrācijas periodā ir ziņots par QT intervāla pagarināšanās un aritmijas gadījumiem. Ieteicams ievērot piesardzību pacientiem ar ievērojamu bradikardiju, pacientiem ar nekompensētu sirds mazspēju vai pacientiem, kuri vienlaikus lieto QT pagarinājošas zāles. Elektrolītu līdzsvara traucējumi (hipokaliēmija, hiperkaliēmija, hipomagnēmija) ir zināmi kā apstākļi, kas palielina proaritmijas risku.

Anestēzijas līdzekļi, kas tiek doti triciklisko/tetraciklisko antidepresantu terapijas laikā, var palielināt aritmiju un hipotensijas risku. Ja iespējams, pārtrauciet šo zāļu lietošanu vairākas dienas pirms operācijas; ja ārkārtas operācija ir neizbēgama, tad anesteziologs jāinformē, ka pacients tiek šādi ārstēts.

Īpaša piesardzība jāievēro, ja amitriptilīns tiek ordinēts vairogdziedzera pacientiem vai pacientiem, kuri saņem vairogdziedzera zāles, jo var attīstīties sirds aritmija.

Gados vecāki pacienti ir īpaši uzņēmīgi pret ortostatisko hipotensiju.

Šīs zāles jālieto piesardzīgi pacientiem ar konvulsīviem traucējumiem, urīna aizturi, prostatas hipertrofiju, hipertireozi, paranojas simptomatoloģiju un advancētu aknu vai sirds un asinsvadu slimību, pilorostenozī un paralītisko zarnu nosprostošanu.

Pacientiem ar reti sastopamu seklu priekšējo kameru un šauru kameras leņķi var rasties akūtas glaukomas lēkmes zīlītes dilatācijas dēļ.

Pašnāvība/pašnāvnieciskas domas

Depresija tiek saistīta ar palielinātu pašnāvniecisku domu, paškaitējuma un pašnāvības (ar pašnāvību saistītu notikumu) risku. Risks pastāv, līdz rodas nozīmīga remisija. Tā kā uzlabojumi nevar notikt ārstēšanas dažu pirmo vai vairāk nedēļu laikā, pacienti rūpīgi jāuzrauga, līdz rodas šādi uzlabojumi. Vispārējā klīniskā pieredze liecina, ka pašnāvības risks var palielināties agrīnos atveseļošanās posmos. Zināms, ka pacientiem, kuriem anamnēzē ir pašnāvnieciski notikumi vai kuriem vērojama izteikta nosliece uz pašnāvību pirms terapijas sākšanas, ir lielāks pašnāvniecisku domu vai pašnāvības mēģinājumu risks, un ārstēšanas laikā viņi rūpīgi jāuzrauga. Placebo kontrolētu pētījumu meta-analīze pieaugušiem pacientiem ar psihiskiem traucējumiem, kas lieto antidepresantus, uzrādīja augstāku

pašnāvnieciskas uzvedības risku pacientiem līdz 25 gadu vecumam, kas lietoja antidepresantus, salīdzinot ar placebo.

Zāļu terapija jāpapildina ar pacientu un jo īpaši augsta riska pacientu rūpīgu uzraudzību, īpaši terapijas sākumā un pēc devas maiņas. Pacienti (un pacientu aprūpētāji) jābrīdina par nepieciešamību uzraudzīt, vai nenotiek klīniska pasliktināšanās, nerodas pašnāvnieciska uzvedība vai domas un neparastas uzvedības pārmaiņas, un, ja šie simptomi pastāv, nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības.

Maniakālās depresijas gadījumā var notikt pāreja uz mānijas fāzi; ja pacientam iestājas mānijas fāze, amitriptilīna lietošana jāpārtrauc.

Kā aprakstīts citiem psihotropiem līdzekļiem, amitriptilīns var mainīt insulīna un glikozes atbildes reakciju, kam būs nepieciešama pret diabēta terapijas pielāgošana pacientiem ar cukura diabētu; turklāt depresīvā slimība pati par sevi var ietekmēt pacientu glikozes līdzsvaru.

Ir ziņots par hiperpireksiju, lietojot tricikliskos antidepresantus vienlaicīgi ar antiholīnērgiskām vai neiroleptiskām zālēm, it īpaši karstā laikā.

Pēc ilgstošas lietošanas pēkšņa terapijas pārtraukšana var izraisīt abstinences simptomus, piemēram, galvassāpes, vājumu, bezmiegu un uzbudināmību.

Amitriptilīns jālieto, ievērojot piesardzību, pacientiem, kuri saņem SSRI (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Nakts enurēze

Pirms terapijas ar amitriptilīnu uzsākšanas jāveic EKG, lai izslēgtu pagarināta QT sindromu.

Amitriptilīnu enurēzes ārstēšanai nedrīkst kombinēt ar antiholīnērgiskām zālēm.

Pašnāvnieciskas domas un uzvedība var attīstīties arī citu traucējumu, kas nav depresija, ārstēšanas sākumā; ārstējot pacientus ar enurēzi, jāievēro tādi paši piesardzības pasākumi, kā ārstējot pacientus ar depresiju.

Pediātriskā populācija

Ilgtermiņa drošuma dati par bērniem un pusaudžiem saistībā ar augšanu, nobriešanu, kognitīvo un uzvedības attīstību nav pieejami (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Palīgvielas

Tabletes satur laktozi.

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Amitriptyline-Grindeks apvalkoto tablešu sastāvā ietilpst palīgvielas, kuras var izraisīt alerģiskas reakcijas (10 mg apvalkotajām tabletēm – kumačs 4R (E 124), un 25 mg apvalkotajām tabletēm – saulrieta dzeltenais (E 110)).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Amitriptilīna spēja ietekmēt citas zāles

Kontrindicētās kombinācijas

MAOI (neselektīvie, kā arī selektīvie A (moklobemīds) un B (selegilīns)) - “serotonīna sindroma” risks (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Kombinācijas, kas netiek rekomendētas

Simpatomimētiskie līdzekļi: amitriptilīns var pastiprināt adrenalīna, efedrīna, izoprenalīna, noradrenalīna, fenilefrīna un fenilpropanolamīna (piem., ko satur vietējās un vispārējās anestēzijas līdzekļi un nazālie dekongestanti) iedarbību.

Adrenerģiskie neironu blokatori: tricikliskie antidepresanti var neitralizēt centrālās darbības antihipertensīvo līdzekļu, piemēram, guanetidīna, betanidīna, rezepīna, klonidīna un metildopa antihipertensīvo iedarbību. Ir ieteicams pārskatīt visas antihipertensīvās terapijas ārstēšanas ar tricikliskajiem antidepresantiem laikā.

Antiholīnerģiskie līdzekļi: tricikliskie antidepresanti var pastiprināt šo zāļu iedarbību uz acīm, centrālo nervu sistēmu, zarnām un urīnpūsli; jāizvairās no vienlaicīgas to lietošanas palielināta zarnu nosprostojuma, hiperpireksijas, utt. riska dēļ.

Zāles, kas pagarina QT intervālu, tostarp antiaritmiskie līdzekļi, piemēram, hinidīns, prehistamīna līdzekļi astemizols un terfenadīns, daži antipsihotiskie līdzekļi (īpaši pimozīds un sertindols), cisaprīds, halofantrīns, un sotalols, var palielināt ventrikulārās aritmijas iespējamību, lietojot kopā ar tricikliskajiem antidepresantiem.

Ievērojiet piesardzību, lietojot amitriptilīnu un metadonu vienlaikus, jo šai kombinācijai iespējama papildus iedarbība uz QT intervālu, un ir paaugstināts nopietnu sirds un asinsvadu sistēmas notikumu risks.

Piesardzība arī ieteicama vienlaicīgas amitriptilīna un diurētisko līdzekļu, kas izraisa hipokaliēmiju (piemēram, furosemīda), lietošanas gadījumā.

Tioridazīns: ir jāizvairās no vienlaicīgas amitriptilīna un tioridazīna (CYP2D6 substrāta) lietošanas, tā metabolisma kavēšanas un tādējādi paaugstināta sirds blakusparādību riska dēļ.

Tramadols: vienlaicīga tramadola (CYP2D6 substrāta) un triciklisko antidepresantu (TCA), piemēram, amitriptilīna lietošana palielina lēkmju un serotonīna sindroma risku. Turklāt šī kombinācija var kavēt tramadola metabolismu aktīvajā metabolītā un tādējādi palielināt tramadola koncentrāciju, kas potenciāli izraisa opioīdu toksicitāti.

Pretsēnīšu līdzekļi, piem., flukonazols un terbinafīns, palielina triciklisko antidepresantu koncentrāciju serumā un saistīto toksicitāti. Tika novērota sinkope un *torsade de pointes*.

Kombinācijas, kam nepieciešama piesardzība lietošanā

CNS depresanti: amitriptilīns var pastiprināt alkohola, barbiturātu un citu CNS depresantu nomierinošo iedarbību.

Citu zāļu spēja ietekmēt amitriptilīnu

Tricikliskie antidepresanti (TCA), tostarp amitriptilīns, galvenokārt tiek metabolizēti ar aknu citohroma P450 izozīmiem CYP2D6 un CYP2C19, kas ir polimorfiski populācijā. Citi izozīmi, kas iesaistīti amitriptilīna metabolismā, ir CYP3A4, CYP1A2 un CYP2C9.

CYP2D6 inhibitori. CYP2D6 izozīmu var inhibēt dažādas zāles, piemēram, neiroleptiskie līdzekļi, serotonīna atpakaļsaistīšanas inhibitori, bēta blokatori un antiaritmiskie līdzekļi. Spēcīgi CYP2D6 inhibitori ir, piemēram, bupropions, fluoksetīns, paroksetīns un hinidīns. Šīs zāles var radīt būtisku TCA metabolisma samazināšanos un ievērojami palielināt to koncentrāciju plazmā. Apsveriet iespēju kontrolēt TCA līmeni plazmā, ja TCA jālieto kopā ar citām zālēm, par kurām zināms, ka tās ir spēcīgs CYP2D6 inhibitors. Var būt nepieciešama amitriptilīna devas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība, lietojot amitriptilīnu vienlaikus ar duloksetīnu, kas ir vidēji spēcīgs CYP2D6 inhibitors.

Citi citohroma P450 inhibitori. Cimetidīns, metilfenidāts un kalcija kanālu blokatori (piemēram, diltiazems un verapamils) var paaugstināt triciklisko antidepresantu līmeni plazmā un to izraisīto toksicitāti. Ir novērots, ka pretseņīšu līdzekļi, piemēram, flukonazols (CYP2C9 inhibitors) un terbinafīns (CYP2D6 inhibitors), palielina amitriptilīna un nortriptilīna līmeni serumā.

CYP3A4 un CYP1A2 izozīmi metabolizē amitriptilīnu mazākā pakāpē. Tomēr pierādīts, ka fluvoksamīns (spēcīgs CYP1A2 inhibitors) palielina amitriptilīna koncentrāciju plazmā un no šīs

kombinācijas jāizvairās. Var sagaidīt klīniski nozīmīgas mijiedarbības, vienlaikus lietojot amitriptilīnu un spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, piem., ketokonazolu, itrakonazolu un ritonavīru.

Tricikliskie antidepresanti un neuroleptiskie līdzekļi savstarpēji inhibē viens otra metabolismu; tas var izraisīt pazeminātu krampju sliekšni un lēkmes. Šo zāļu devu var būt nepieciešams pielāgot.

Citohroma P450 inducētāji. Perorālie kontracepcijas līdzekļi, rifampicīns, fenitoīns, barbiturāti, karbamazepīns un asinszāle (*Hypericum perforatum*) var palielināt triciklisko antidepresantu metabolismu un izraisīt triciklisko antidepresantu koncentrācijas plazmā pazemināšanos un samazinātu antidepresīvo reakciju.

Etilspirta klātbūtnē palielinājās brīvā amitriptilīna un nortriptilīna koncentrācija plazmā.

Nātrija valproāts un valpromīds var palielināt amitriptilīna koncentrāciju plazmā. Tādēļ ir ieteicama klīniskā novērošana.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Par amitriptilīna lietošanu grūtniecības laikā pieejami tikai ierobežoti klīniskie dati.

Pētījumi ar dzīvniekiem uzrādīja reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Amitriptilīna lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, ja vien tas nav īpaši nepieciešams, un tikai pēc rūpīgas riska/ieguvuma izvērtēšanas.

Hroniskas lietošanas laikā un pēc lietošanas pēdējās grūtniecības nedēļās jaundzimušajiem var rasties absistences simptomi. Tas var ietvert uzbudināmību, hipertoniju, trīci, neregulāru elpošanu, traucētu barošanos un skaļu raudāšanu, un, iespējams, antiholīnērgiskos simptomus (urīna aizturi, aizcietējumu).

Barošana ar krūti

Amitriptilīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā (atbilst 0,6-1 % no devas mātei). Nevar izslēgt risku bērnam, kurš tiek barots ar krūti. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar šīm zālēm, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Amitriptilīns uzrādījis samazinātu grūtniecības biežumu žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dati par amitriptilīna ietekmi uz fertilitāti cilvēkiem nav pieejami.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Amitriptilīns ir sedatīvas zāles.

Var sagaidīt, ka pacientiem, kuri lieto psihotropās zāles, varētu būt vispārējās uzmanības un koncentrēšanās pasliktināšanās, tāpēc jābūt piesardzīgiem attiecībā uz viņu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Šīs nevēlamās blakusparādības var pastiprināt vienlaicīga alkohola lietošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Amitriptilīns līdzīgi kā citi tricikliskie antidepresanti var izraisīt blakusparādības. Dažas no zemāk minētajām blakusparādībām, piemēram, galvassāpes, trīce, uzmanības traucējumi, aizcietējumi un samazināts libido, var būt depresijas simptomi, un tās parasti mazinās, kad depresijas stāvoklis uzlabojas.

Tālāk uzskaitījumā tiek izmantoti šādi apzīmējumi:
MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija/ieteiktais termins.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$);

Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Retāk ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

Reti ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$);

Ļoti reti ($< 1/10,000$);

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Reti	Kaula smadzeņu funkciju nomākums, agranulocitoze, leukopēnija, eozinofilija, trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Reti	Samazināta apetīte
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Nav zināmi	Anoreksija, paaugstināts vai pazemināts cukura līmenis asinīs
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Agresija
	Bieži	Apjukums, samazināts libido, uzbudinājums
	Retāk	Hipomānija, mānija, trauksme, bezmiegs, murgi
	Reti	Delīrijs (gados vecākiem pacientiem), halucinācijas, pašnāvnieciskas domas vai uzvedība*
	Nav zināmi	Paranoja
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Miegainība, trīce, reibonis, galvassāpes, runas traucējumi (dizartrijs)
	Bieži	Uzmanības traucējumi, garšas sajūtas pārmaiņas, parestēzija, ataksija
	Retāk	Krampji
	Ļoti reti	Akatīzija, polineuropātija
	Nav zināmi	Ekstrapiramidāli traucējumi
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Akomodācijas traucējumi
	Bieži	Midriāze
	Ļoti reti	Akūta glaukoma
	Nav zināmi	Acu sausums
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Tinnīts
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Sirdsklauves, tahikardija
	Bieži	Atrioventrikulāra blokāde, Hisa kūlīša zara blokāde
	Retāk	Kolapsa stāvoklis, sirds mazspējas pasliktināšanās
	Reti	Aritmija
	Ļoti reti	Kardiomiopātijas, <i>torsades de pointes</i>
	Nav zināmi	Paaugstinātas jutības miokardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Ortostatiskā hipotensija
	Retāk	Hipertensija
	Nav zināmi	Hipertermija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Aizlikts deguns
	Ļoti reti	Alerģisks plaušu alveolu un plaušu audu iekaisums, attiecīgi (alveolīts, Leflera

		sindroms)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Sausa mute, aizcietējums, slikta dūša
	Retāk	Caureja, vemšana, mēles tūska
	Reti	Siekalu dziedzeru paplašināšanās, paralītiskais ileuss
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti	Dzelte
	Retāk	Aknu darbības traucējumi (piemēram, holestatiska aknu slimība)
	Nav zināmi	Hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Pārmērīga svīšana
	Retāk	Izsitumi, nātrene, sejas tūska
	Reti	Alopēcija, fotosensitivitātes reakcijas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Bieži	Urīnēšanas traucējumi
	Retāk	Urīna aizture
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Bieži	Erektīlā disfunkcija
	Retāk	Galaktoreja
	Reti	Ginekomastija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Nogurums, slāpju sajūta
	Reti	Drudzis
Izmeklējumi	Ļoti bieži	Palielināts svars
	Bieži	Patoloģiska elektrokardiogramma, pagarināts elektrokardiogrammas QT intervāls, pagarināts elektrokardiogrammas QRS komplekss, hiponatriēmija
	Retāk	Paaugstināts acs iekšējais spiediens
	Reti	Samazināts svars Patoloģiski aknu funkcijas testi, palielināts sārmainās fosfatāzes līmenis, transamināzes

*Terapijas laikā vai uzreiz pēc ārstēšanas ar amitriptilīnu pārtraukšanas ziņots par pašnāvnieciskām domām vai uzvedību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Epidemioloģiskie pētījumi, galvenokārt veikti pacientiem 50 gadu vecumā un vecākiem, liecina par paaugstinātu kaulu lūzumu risku pacientiem, kuri saņem SSRI un TCA. Mehānisms, kas izraisa šo risku, nav zināms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV-1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Antiholīnerģiskie simptomi. Midriāze, tahikardija, urīna aizture, gļotādu sausums, samazināta zarnu peristaltika. Krampji. Drudzis. Pēkšņa CNS depresijas iestāšanās. Apziņas traucējumi, kas progresē līdz komai. Elpošanas nomākums.

Sirds simptomi. Aritmijas (kambaru tahiaritmijas, *torsade de pointes*, kambaru fibrilācija). EKG raksturīgs pagarināts PR intervāls, QRS kompleksa paplašināšanās, QT intervāla pagarināšanās,

T viļņa izlīdzināšanās vai inversija, ST segmenta nomākums un dažādas sirds blokādes pakāpes, kas izraisa sirds apstāšanos. QRS kompleksa paplašināšanās parasti labi korelē ar toksicitātes smagumu pēc akūtas pārdozēšanas. Sirds mazspēja, hipotensija, kardiogēnais šoks. Metabolā acidoze, hipokaliēmija, hiponatriēmija.

Pēcregistrācijas uzraudzības un literatūras datos saistībā ar amitriptilīna pārdozēšanu ir ziņots par Brugadas sindroma gadījumiem un Brugadas sindroma pazīmēm elektrokardiogrammā.

Pieaugušajiem 750 mg vai vairāk lietošana var izraisīt smagu toksicitāti. Pārdozēšanas ietekme būs izteiktāka, ja vienlaikus lietots alkohols un citas psihotropās vielas. Reakcijā uz pārdozēšanu pastāv ievērojams individuāls mainīgums.

Amitriptilīna pārdozēšana bērniem var radīt nopietnas sekas. Bērni ir īpaši uzņēmīgi pret komu, kardiotoksicitāti, elpošanas nomākumu, krampjiem un hiponatriēmiju, letarģiju, sinusa tahikardiju, miegainību, sliktu dūšu, vemšanu un hiperglikēmiju.

Pamošanās laikā iespējams atkārtots apjukums, uzbudinājums un halucinācijas, un ataksija.

Ārstēšana

1. Uzņemšana slimnīcā (intensīvās aprūpes nodaļā), ja nepieciešams. Ārstēšana ir simptomātiska un atbalstoša.
2. Novērtējiet un ārstējiet elpceļus, elpošanu un asinsriti (*airway, breathing and circulation, ABS*), kā nepieciešams. Nodrošiniet i.v. piekļuvi. Rūpīgi uzraugiet pat šķietami nekomplicētus gadījumus.
3. Izmeklējiet klīniskās pazīmes. Pārbaudiet urīnvielas līmeni un elektrolītus - pievērsiet uzmanību zēmam kālija līmenim un uzraugiet urīna izvadi. Pārbaudiet gāzu koncentrāciju arteriālajās asinīs - meklējiet acidozi. Veiciet elektrokardiogrāfiju - meklējiet QRS>0,16 sekundes.
4. Jauktas pārdozēšanas gadījumā, nelietojiet flumazenilu, lai novērstu benzodiazepīna toksicitāti.
5. Apsveriet kuņģa skalošanu tikai pirmās stundas laikā pēc potenciāli fatālas pārdozēšanas.
6. Dodiet 50 g aktivētās ogles vienas stundas laikā pēc tablešu norīšanas.
7. Ja nepieciešams, uzturiet elpceļu caurlaidību, veicot intubāciju. Ieteicama ārstēšana lietojot skābekļa masku, lai novērstu iespējamu elpošanas apstāšanos. Nepārtraukta sirds funkcijas EKG uzraudzība 3-5 dienas. Attiecīgos gadījumos tiks pieņemts lēmums par ārstēšanu:
 - plati QRS intervāli, sirds mazspēja un kambaru aritmija;
 - asinsrites traucējumi;
 - hipotensija;
 - hipertermija;
 - krampji;
 - metaboliskā acidoze.
8. Nemieru un krampjus var ārstēt ar diazepamu.
9. Pacienti, kuriem parādās toksicitātes pazīmes, jāuzrauga vismaz 12 stundas.
10. Ja pacients ievērojamu laiku ir bezsamaņā, jāuzrauga, vai nerodas rābdmiolīze.
11. Tā kā pārdozēšana bieži vien ir apzināta, atveseļošanās periodā pacienti var mēģināt izdarīt pašnāvību, izmantojot citus līdzekļus. Ir bijuši nāves gadījumi, apzināti vai nejauši pārdozējot šīs klases zāles.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antidepresanti – neselektīvie monoamīnu atpakaļsaistīšanās inhibitori, ATĶ kods: N06AA09

Darbības mehānisms

Amitriptilīns ir triciklisks antidepresants un pretsāpju līdzeklis. Tam ir ievērojamas antiholīnērgiskas un nomierinošas īpašības. Tas novērš atkārtotu uzsūkšanos un tādējādi noradrenālīna un serotonīna

inaktivāciju nervu galos. Šo monoamīna neurotransmiteru atpakaļsaistīšanas novēršana pastiprina to darbību smadzenēs. Tas ir saistīts ar antidepresantu aktivitāti.

Darbības mehānisms ietver arī jonu kanālu bloķēšanas ietekmi uz nātrija, kālija un NMDA kanālu gan centrālajā, gan muguras smadzeņu līmenī. Noradrenalīna, nātrija un NMDA ietekme ir mehānismi, kas zināmi kā tādi, kas iesaistīti neiro-pātisko sāpju uzturēšanā, hronisku spriedzes tipa galvassāpju profilaksē un migrēnas profilaksē. Amitriptilīna sāpju samazināšanas efekts nav saistīts ar tā pret-depresijas īpašībām.

Tricikliskajiem antidepresantiem piemīt afinitāte pret muskarīna un histamīna H1 receptoriem dažādās pakāpēs.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Amitriptilīna efektivitāte un drošums pierādīts šādu indikāciju ārstēšanā pieaugušajiem:

- smaga depresijas epizode;
- neiro-pātiskas sāpes;
- hronisku spriedzes tipa galvassāpju profilakse;
- migrēnas profilakse.

Amitriptilīna efektivitāte un drošums ir pierādīts nakts enurēzes ārstēšanā bērniem no 6 gadu vecuma (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Ieteicamās devas norādītas 4.2. apakšpunktā. Tikai slimnīcā depresijas ārstēšanai pacientiem ar smagu depresiju tiek lietotas devas līdz 200 mg dienā, dažreiz pat līdz 300 mg dienā.

Antidepresanta un pretsāpju iedarbība parasti iestājas pēc 2-4 nedēļām; sedatīvā iedarbība netiek aizkavēta.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Apvalkotās tabletes

Iekšķīgas tablešu lietošanas rezultātā maksimālais līmenis serumā parādās apmēram 4 stundu laikā. ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ stundas; diapazons 1,93-7,98 stundas). Pēc perorālas 50 mg ievadīšanas vidējais $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; diapazons 10,85-45,70 ng/ml (111,57 \pm 34,64 nmol/l; diapazons 39,06-164,52 nmol/l). Vidējā absolūtā perorālā biopieejamība ir 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; diapazons 0,219-0,756).

Izklīde

Šķietamais izklīdes tilpums (V_d) $_{\beta}$, novērtēts pēc intravenozas ievadīšanas, ir 1221 l \pm 280 l; diapazons 769-1702 l (16 \pm 3 l/kg).

Piesaiste proteīniem plazmā ir apmēram 95%.

Amitriptilīns un galvenais metabolīts nortriptilīns šķērso placentāro barjeru.

Mātēm, kuras baro bērnu ar krūti, amitriptilīns un nortriptilīns tiek izvadīts nelielos daudzumos cilvēka pienā. Piena koncentrācijas/plazmas koncentrācijas attiecība sievietēm ir apmēram 1:1. Aprēķinātā iedarbība (amitriptilīns + nortriptilīns) zīdaiņim dienā ir apmēram 2% no atbilstošām ar mātes ķermeņa masu saistītām amitriptilīna devām (mg/kg) (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Biotransformācija

In vitro amitriptilīna metabolisms galvenokārt notiek ar demetilāciju (CYP2C19, CYP3A4) un hidroksilāciju (CYP2D6), kam seko konjugācija ar glikuronskābi. Citi iesaistītie izozīmi ir CYP1A2 un CYP2C9. Metabolisms atkarīgs no ģenētiskā polimorfisma. Galvenais aktīvais metabolīts ir otrējais amīns, nortriptilīns.

Nortriptilīns ir spēcīgāks noradrenalīna nekā serotonīna uzņemšanas inhibitors, savukārt amitriptilīns vienlīdz labi inhibē noradrenalīna un serotonīna uzņemšanu. Citiem metabolītiem, piem., cis- un trans-10-hidroksiamitriptilīnam un cis- un trans-10-hidroksinortriptilīnam ir tāds pats profils kā nortriptilīnam, bet ievērojami vājāks. Demetilnortriptilīns un amitriptilīna N-oksīds plazmā ir klāt tikai niecīgos daudzumos; pēdējais ir gandrīz neaktīvs. Visi metabolīti ir mazāk antiholīnērgiski nekā amitriptilīns un nortriptilīns. Plazmā kopējais 10-hidroksinortriptilīna daudzums dominē, bet vairums metabolītu ir konjugēti.

Eliminācija

Amitriptilīna eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pēc iekšķīgas lietošanas ir aptuveni 25 stundas ($24,65 \pm 6,31$ stundas; diapazons 16,49-40,36 stundas). Vidējais sistēmiskais klīrens (Cl_s) ir $39,24 \pm 10,18$ l/h, diapazons 24,53-53,73 l/h.

Izvadīšana galvenokārt notiek ar urīnu. Amitriptilīna izvadīšana caur nierēm neizmainītā veidā ir nenozīmīga (apmēram 2%).

Stabili amitriptilīna + nortriptilīna līmeņi plazmā vairumam pacientu tiek sasniegti nedēļas laikā, un stabils līmenis plazmā ietver apmēram vienādas amitriptilīna un nortriptilīna daļas visu diennakti pēc ārstēšanas ar tradicionālajām tabletēm 3 reizes dienā.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem tika novērots garāks eliminācijas pusperiods un samazinātas iekšķīgā (Cl_o) klīrensa vērtības, kas rodas samazinātā metabolisma ātruma dēļ.

Aknu darbības traucējumi

Aknu darbības traucējumi var radīt apgrūtinātu zāļu transformāciju caur aknām, kas izraisa augstāku zāļu līmeni plazmā, un, veicot dozēšanu šiem pacientiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Nieru mazspēja neietekmē kinētiku.

Polimorfisms

Metabolisms ir atkarīgs no ģenētiskā polimorfisma (CYP2D6 un CYP2C19) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Amitriptilīna un nortriptilīna koncentrācijas plazmā ļoti plaši variē dažādiem indivīdiem, un vienkārša korelācija ar terapeitisko reakciju nav noteikta.

Terapeitiskā koncentrācija plazmā smagas depresijas gadījumā ir apmēram 80–200 ng/ml (≈ 280 –700 nmol/l) (amitriptilīnam + nortriptilīnam). Līmeņi, kas augstāki par 300-400 ng/ml, tiek saistīti ar palielinātu sirds vadīšanas traucējumu risku pagarināta QRS kompleksa vai AV blokādes izpratnē.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Amitriptilīns nomāc jonu kanālus, kas atbildīgi par sirds repolarizāciju (hERG kanālus), terapeitisko plazmas koncentrāciju augšējā mikromolārajā diapazonā. Tādējādi amitriptilīns var paaugstināt sirds aritmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Amitriptilīna genotoksiskais potenciāls ir izpētīts dažādos *in vitro* un *in vivo* pētījumos. Tomēr šie izmeklējumi atklāja daļēji pretrunīgus rezultātus, īpaši, nevar izslēgt potenciālu inducēt hromosomu izmaiņas. Ilgtermiņa kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Reproduktīvajos pētījumos, kur amitriptilīns tika lietots iekšķīgi 2-40 mg/kg/dienā devā (līdz 13 reizēm pārsniedzot maksimālo, rekomendēto amitriptilīna devu cilvēkiem 150 mg/dienā vai 3 mg/kg/dienā pacientam ar 50 kg svaru), teratogēniskā ietekme pelēm, žurkām vai trušiem netika novērota. Tomēr literatūras dati liecināja par kroplības risku un osifikācijas aizkavēšanos pelēm, kāmjējiem, žurkām un trušiem, 9-33 reizes pārsniedzot maksimālo rekomendēto devu. Pastāv iespējama saistība ar ietekmi uz žurku fertilitāti, proti, zemāks grūsnības rādītājs. Ietekmes uz fertilitāti iemesls nav zināms.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Palīgvielas - 10 mg apvalkotajām tabletēm. Laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons, silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks: *Opadry II Blue 85 F 20753* (kumačs 4R (E 124), hinolīna dzeltenais (E 104), polivinilspirts, talka, makrogols 4000, titāna dioksīds (E 171), indigokarmīns (E 132)), karnaubas vasks.

Palīgvielas – 25 mg apvalkotajām tabletēm. Laktozes monohidrāts, kukurūzas ciete, povidons, silīcija dioksīds, magnija stearāts.

Apvalks: *Opadry II Yellow 85 F 22450* (titāna dioksīds (E 171), talka, hinolīna dzeltenais (E 104), saulrieta dzeltenais FCF (E 110), polivinilspirts, indigokarmīns (E 132), makrogols 4000), karnaubas vasks.

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Tabletes iepakotas PVH/Al folijas blisteros pa 10 apvalkotajām tabletēm; 5 blisteri (50 tabletes) paciņā.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Latvija

Tālr.: +371 67083205

Fakss: +371 67083505

e-pasts: grindeks@grindeks.lv

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

10 mg apvalkotās tabletes: LV 99-0474

25 mg apvalkotās tabletes: LV 99-0092

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10 mg apvalkotās tabletes:

Reģistrācijas datums 1999. gada 16. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 28. maijs

25 mg apvalkotās tabletes:

Reģistrācijas datums 1999. gada 20. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2009. gada 28. maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

09/2022