

Aneks III

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO, OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Uwaga:

Te druki informacyjne są wynikiem procedury arbitrażowej związanej z decyzją Komisji.

Druki informacyjne mogą być następnie aktualizowane przez właściwy organ państwa członkowskiego w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim, odpowiednio, zgodnie z procedurami określonymi w rozdziale 4 Tytułu III dyrektywy 2001/83/WE

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde
Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu.]
Tabletka może zostać podzielona na trzy równe dawki.>

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Saroten i nazwy produktów związanych jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych
- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy (BNG) u dorosłych
- w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej, takiej jak rozszczep kręgosłupa, i wobec braku odpowiedzi na inne terapie niefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe oraz wazopresynę i produkty powiązane. Niniejszy produkt leczniczy może przepisywać tylko lekarz dysponujący doświadczeniem w zakresie leczenia przetrwałej enurezy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wszystkie schematy dawkowania można uzyskać stosując każdą postać/moc produktu. Należy dobrać odpowiednią postać/dawkę leku dla dawki początkowej i każdego kolejnego zwiększania dawki.

Duże zaburzenia depresyjne

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i zwiększać ją stopniowo, obserwując uważnie odpowiedź kliniczną i wszelkie objawy nietolerancji.

Dorośli

Początkowo 50 mg na dobę wieczorem. W razie konieczności dawkę można zwiększać w porcjach po 25 mg lub 50 mg po 1 tygodniu leczenia, maksymalnie do 150 mg na dobę.

Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka.

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]
Tabletka produktu Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg ma dwie linie podziału i dlatego można ją dzielić na trzy części. Z tego względu dawkowanie można zwiększać w porcjach po 5 mg amitryptyliny chlorowodoru.>

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat i pacjenci z chorobą układu krążenia

Początkowo 25 mg wieczorem.

Dawkę dobową można zwiększać do 100 – 150 mg w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek dobowych powyżej 100 mg.

Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka.

Dzieci i młodzież

Amitryptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dopóki nie zostanie określone bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo, zwykle przez 6 miesięcy po wyleczeniu, aby zapobiec nawrotowi.

Ból neuropatyczny, leczenie profilaktyczne przewlekłych napięciowych bólów głowy i leczenie profilaktyczne migreny u dorosłych

Należy indywidualnie zwiększać dawkę pacjentowi, aż do osiągnięcia dawki zapewniającej odpowiednie znieczulenie z tolerowanymi działaniami niepożądanymi. Zazwyczaj do leczenia objawów należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy konieczny czas.

Dorośli

Dawka początkowa powinna wynosić 10 – 25 mg wieczorem .

Zalecane dawki to 25 – 75 mg wieczorem. Należy zachować ostrożność przy dawkach powyżej 100 mg.

Działanie przeciwbólowe zazwyczaj obserwuje się po 2-4 tygodniach podawania.

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat i pacjenci z chorobą układu krążenia

Zalecana dawka początkowa to 10 – 25 mg wieczorem.

Należy zachować ostrożność przy dawkach powyżej 75 mg.

Ogólnie zaleca się rozpoczynanie leczenia od niższego zakresu dawek zalecanego dla dorosłych. Dawkę można zwiększać, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji.

Dzieci i młodzież

Amitryptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Ból neuropatyczny

Leczenie jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo. Wielu pacjentów może potrzebować kilkuletniego leczenia. Zalecana jest regularna ponowna ocena stanu pacjenta w celu potwierdzenia, że kontynuowanie terapii jest u niego nadal właściwe.

Leczenie profilaktyczne przewlekłych napięciowych bólów głowy i leczenie profilaktyczne migreny u dorosłych

Leczenie należy kontynuować wystarczająco długo. Zalecana jest regularna ponowna ocena stanu pacjenta w celu potwierdzenia, że kontynuowanie terapii jest u niego nadal właściwe.

Moczenie nocne

Dzieci i młodzież

Zalecane dawki dla:

- dzieci w wieku od 6 do 10 lat: 10 – 20 mg. Należy zastosować najbardziej odpowiednią postać dawkowania dla tej grupy wiekowej.
- dzieci w wieku 11 lat i starsze: 25 – 50 mg na dobę

Dawkę należy zwiększać stopniowo.

Dawki należy podawać 1-1½ godziny przed snem.

Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.

Czas trwania leczenia

Maksymalny czas trwania cyklu leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy.

Jeśli konieczne są wielokrotne cykle podawania amitryptyliny, co 3 miesiące należy przeprowadzać ocenę medyczną.

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo zmniejszać dawkę amitryptyliny.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pacjentom z niewydolnością nerek ten produkt leczniczy można podawać w zwykłych dawkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaleca się ostrożne dawkowanie i w miarę możliwości oznaczanie stężenia w surowicy.

Inhibitory izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, należy rozważyć mniejszą dawkę amitryptyliny, jeśli do leczenia amitryptyliną dodawany jest silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) (patrz punkt 4.5).

Osoby o stwierdzonym wolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6 lub CYP2C19

U tych pacjentów w osoczu może występować większe stężenie amitryptyliny i jej aktywnego metabolitu nortryptyliny. Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50%.

Sposób podawania

Produkt Saroten i nazwy produktów związanych jest przeznaczony do podawania doustnego.

<[Saroten i nazwy produktów związanych kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]
Kapsułki należy połykać, popijając wodą.
Kapsułki można też otwierać i połykać peletki z zimnym napojem lub np. jogurtem. Peletek nie wolno żuć.>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]
Produkt Saroten tabletki o przedłużonym uwalnianiu 75 mg to podzielne tabletki o przedłużonym uwalnianiu z dwiema liniami podziału. Linia podziału ułatwia przełamanie tabletki o przedłużonym uwalnianiu na 3 części. Niepotrzebne w danym momencie części można przechowywać w pojemniku na tabletki (pod przesuwym zamknięciem) do następnego podania.
Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, niezależnie od posiłków.>

Przerwanie leczenia

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo, przez kilka tygodni, zmniejszać dawkę leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego. Każdy stopień bloku serca lub zaburzenia rytmu serca i niewydolność tętnic wieńcowych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (inhibitorami monoaminooksydazy) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amitryptyliny i inhibitorów MAO może wywołać zespół serotoninowy (połączenie objawów obejmujących m.in. niepokój, splątanie, drżenie, mioklonie i hipertermię).

Leczenie amitryptyliną można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania nieodwracalnych nieselektywnych inhibitorów MAO i przynajmniej jeden dzień po przerwaniu stosowania odwracalnego moklobemidu. Leczenie inhibitorami MAO można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania amitryptyliny.

Ciężka choroba wątroby.

U dzieci poniżej 6 roku życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po dużych dawkach prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca i ciężkiego niedociśnienia. Mogą one również wystąpić u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca, przyjmujących typowe dawki produktu.

Zespół długiego QT

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu długiego QT i arytmii. Zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów ze znaczną bradykardią, pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT. Ze zwiększonym ryzykiem arytmii wiążą się też zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia).

Środki znieczulające podawane podczas leczenia trój-/czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi mogą zwiększać ryzyko arytmii i niedociśnienia. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego kilka dni przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli konieczny jest zabieg w trybie nagłym, należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony tym lekiem.

Konieczne jest zachowanie dużej ostrożności podczas podawania amitryptyliny pacjentom z nadczynnością tarczycy lub otrzymującym leki na tarczycę, ponieważ mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi, zatrzymaniem moczu, przerostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, objawami paranoi i zaawansowaną chorobą wątroby lub układu krążenia, zwężeniem odźwiernika i porażenną niedrożnością jelita.

U pacjentów z płytką komorą przednią i wąskim kątem komory oka stosowanie produktu może wywołać napad ostrej jaskry z powodu rozszerzenia źrenicy.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

Leczenie pacjentów, szczególnie tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Pacjenci (i ich opiekunowie) powinni być powiadomieni o potrzebie monitorowania pogorszenia stanu klinicznego, występowania prób lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu i o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli pojawiają się takie objawy.

U osób z zaburzeniami dwubiegunowymi może wystąpić przesunięcie stanu w kierunku fazy maniakalnej. Jeśli pacjent wejdzie w fazę maniakalną, należy przerwać stosowanie amitryptyliny.

Jak opisano dla innych leków psychotropowych, amitryptylina może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę. Ponadto sama depresja może wpływać na równowagę poziomu glukozy u pacjenta.

Zgłaszano występowanie wysokiej gorączki podczas podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z lekami przeciwocholinergicznymi lub neuroleptycznymi, zwłaszcza w czasie upałów.

Po długotrwałym podawaniu nagłe przerwanie leczenia może wywołać objawy odstawienia, takie jak ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość.

Amitryptylinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących SSRI (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny) (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Moczenie nocne

Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.

Amitryptyliny stosowanej w enurezie nie należy łączyć z lekiem przeciwcholinergicznym. Myśli i zachowania samobójcze mogą rozwinąć się również na początku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi innych zaburzeń niż depresja. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z enurą należy przestrzegać takich samych środków ostrożności, jak podczas leczenia pacjentów z depresją.

Dzieci i młodzież

Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.2).

<[Saroten i nazwy produktów związanych kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]

Substancje pomocnicze

Peletki w kapsułce zawierają sacharozę.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.>

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ amitryptyliny na inne produkty lecznicze

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Inhibitory MAO (nieselektywne i selektywne A (moklobemid) i B (selegilina)) - ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Niezalecane leczenie skojarzone

Leki sympatykomimetyczne: Amitryptylina może nasilać działanie na układ krążenia adrenaliny, efedryny, izoprenaliny, noradrenaliny, fenylefryny i fenylopropanolaminy (np. wchodzących w skład środków do znieczulenia miejscowego i ogólnego oraz środków obkurczających do nosa).

Blokery neuronów adrenergicznych: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą przeciwdziałać przeciwnadciśnieniowym działaniom ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak guanetydyna, betanidyna, rezerpina, klonidyna i metyldopa. Podczas leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi zaleca się przegląd wszystkich stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki przeciwcholinergiczne: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie tych leków na oczy, ośrodkowy układ nerwowy, jelita i pęcherz moczowy. Należy unikać jednoczesnego stosowania z powodu zwiększonego ryzyka porażennej niedrożności jelita, wysokiej gorączki itp.

Leki wydłużające odstęp QT, w tym leki przeciwaritmiczne, takie jak chinidyna, leki przeciwhistaminowe astemizol i terfenadyna, niektóre leki przeciwpsychotyczne (zwłaszcza pimozyd i sertindol), cyzapryd, halofantryna i sotalol, mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii komorowych podczas przyjmowania z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i metadonu ze względu na możliwość działania addycyjnego na odstęp QT i zwiększone ryzyko poważnych działań na układ krążenia.

Ostrożność jest zalecana również w razie jednoczesnego stosowania amitryptyliny i leków moczopędnych wywołujących hipokaliemię (np. furosemidu).

Tiorydazyna: Należy unikać jednoczesnego podawania amitryptyliny i tiorydazyny (substrat CYP2D6) ze względu na hamowanie metabolizmu tiorydazyny i, w następstwie, zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca.

Tramadol: Jednoczesne stosowanie tramadolu (substrat CYP2D6) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), takich jak amitryptylina, zwiększa ryzyko wystąpienia napadów drgawek i zespołu serotoninowego. Ponadto takie skojarzenie może hamować metabolizm tramadolu do aktywnego metabolitu i tym samym zwiększać stężenie tramadolu, ewentualnie powodując toksyczność opioidów.

Leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol i terbinafina, zwiększają stężenie leków trójpierścieniowych w surowicy i towarzyszącą toksyczność. Występowały omdlenia i *torsade de pointes*.

Leczenie skojarzone wymagające środków ostrożności

Środki działające hamująco na OUN: Amitryptylina może nasilać działanie uspokajające alkoholu, barbituranów i innych środków działających hamująco na OUN.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na amitryptylinę

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), w tym amitryptylina, są metabolizowane głównie przez izoenzymy CYP2D6 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450, które są polimorficzne w populacji. Inne izoenzymy biorące udział w metabolizmie amitryptyliny to CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9.

Inhibitory CYP2D6: Izoenzym CYP2D6 może być hamowany przez różne leki, np. neuroleptyki, inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy, beta blokery i leki przeciwartmyczne. Do silnych inhibitorów CYP2D6 należą bupropion, fluoksetyna, paroksetyna i chinidyna. Leki te mogą powodować znaczne zmniejszenie metabolizmu TLPD i wyraźne zwiększenie ich stężenia w osoczu. Należy rozważyć monitorowanie stężenia TLPD w osoczu, jeśli TLPD ma być jednocześnie podawany z innym lekiem, który jest inhibitorem CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawki amitryptyliny (patrz punkt 4.2).

Inne inhibitory cytochromu P450: Cymetydyna, metylfenidat i blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) mogą zwiększać stężenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w osoczu i towarzyszącą im toksyczność. Obserwowano zwiększenie stężenia amitryptyliny i nortryptyliny w surowicy przez leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol (inhibitor CYP2C9) i terbinafina (inhibitor CYP2C6).

Izoenzymy CYP3A4 i CYP1A2 metabolizują amitryptylinę w mniejszym stopniu. Jednak wykazano, że fluwoksamina (silny inhibitor CYP1A2) zwiększa stężenie amitryptyliny w osoczu. Należy unikać takiego skojarzenia. Podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itraconazol i rytonawir, można spodziewać się klinicznie istotnych interakcji.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki wzajemnie hamują swój metabolizm. Może to prowadzić do obniżenia progu drgawkowego i napadów drgawek. Może być konieczne dostosowanie dawkowania tych leków.

Induktory cytochromu P450: Doustne środki antykoncepcyjne, ryfampicyna, fenytoina, barbiturany, karbamazepina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, czego efektem będzie zmniejszenie ich stężenia w osoczu i zmniejszona odpowiedź przeciwdepresyjna.

W obecności etanolu zwiększone było stężenie wolnej amitryptyliny w osoczu i stężenie nortryptyliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dla amitryptyliny dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Amitryptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne, i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Podczas długotrwałego stosowania i po podawaniu w końcowych tygodniach ciąży u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia. Mogą one obejmować drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie i głośny płacz i ewentualnie objawy przeciwocholinergiczne (zatrzymanie moczu, zaparcia).

Karmienie piersią

Amitryptylina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego (w ilościach odpowiadających 0,6-1% dawki przyjętej przez matkę). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie tego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Amitryptylina zmniejszała wskaźnik ciąż u szczurów (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących wpływu amitryptyliny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amitryptylina jest lekiem uspokajającym.

U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, można spodziewać się wystąpienia pewnych zaburzeń ogólnej uwagi i koncentracji. Należy ich zatem poinformować o możliwości upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Te działania niepożądane może nasilić jednoczesne spożycie alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Amitryptylina może wywoływać działania niepożądane podobne do działań innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Niektóre z poniżej wymienionych działań niepożądanych, np. ból głowy, drżenie, zaburzenia uwagi, zaparcia i mniejsze libido, mogą być również objawami depresji i zazwyczaj ulegają osłabieniu wraz z ustępowaniem stanu depresyjnego.

W tabeli poniżej zastosowano następującą konwencję:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA / Działanie niepożądane;

Bardzo często (>1/10);

Często (>1/100, <1/10);

Niezbyt często (>1/1 000, <1/100);

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000);

Bardzo rzadko (<1/10 000).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza, leukopenia, eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Zmniejszone łaknienie.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Anoreksja, wahania poziomu cukru we krwi

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Agresja
	Często	Stan splątania, zmniejszone libido, niepokój.
	Niezbyt często	Hipomania, mania, lęk, bezsenność, koszmary senne
	Rzadko	Majaczenie (u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (u pacjentów ze schizofrenią) myśli lub zachowania samobójcze*
	Nieznana	Paranoja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyzatria) .
	Często	Zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja.
	Niezbyt często	Drgawki.
	Bardzo rzadko	Akatzja, polineuropatia.
	Nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe.
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia akomodacji.
	Często	Rozszerzenie źrenic
	Bardzo rzadko	Ostra jaskra.
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne.
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca, tachykardia
	Często	Blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa.
	Niezbyt często	Zapaść krążeniowa, pogorszenie się niewydolności serca
	Rzadko	Arytmia.
	Bardzo rzadko	Kardiomiopatie, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>
	Nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie ortostatyczne.
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Hipertermia
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zatkany nos
	Bardzo rzadko	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i tkanki płucnej, odpowiednio (zapalenie pęcherzyków płucnych, Zespół Löfflera).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności.
	Niezbyt często	Biegunka, wymioty, obrzęk języka.
	Rzadko	Powiększenie gruczołów ślinowych, porażenna niedrożność jelita.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczk.
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna potliwość.
	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy.
	Rzadko	Łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia mikcji
	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji
	Niezbyt często	Mlekomastia.
	Rzadko	Ginekomastia,
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, odczuwanie pragnienia.
	Rzadko	Gorączka.
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała.
	Często	Nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia.
	Niezbyt często	Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.
	Rzadko	Zmniejszenie masy ciała. Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

*Zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych podczas leczenia lub zaraz po zakończeniu leczenia amitryptyliną (patrz punkt 4.4).

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych SSRI i TLPD. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka, jest nieznan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przeciwcholinergiczne: Rozszerzenie źrenic (mydriaza), tachykardia, zatrzymanie moczu, suchość błon śluzowych, zmniejszenie ruchów perystaltycznych jelit. Drgawki. Gorączka. Nagłe wystąpienie depresji OUN. Obniżona świadomość postępująca w śpiączkę. Depresja oddechowa.

Objawy kardiologiczne: Arytmie (tachyarytmie komorowe, *torsade de pointes*, migotanie komór). Zapis EKG charakterystycznie wykazywał wydłużony odstęp PR, poszerzenie zespołu QRS, wydłużenie odstępu QT, spłaszczenie lub inwersję załamka T, obniżenie odcinka ST i różne stopnie bloku serca postępującego do zatrzymania akcji serca. Poszerzenie zespołu QRS zazwyczaj dobrze koreluje ze stopniem toksyczności po ostrym przedawkowaniu. Niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs kardiogeny. Kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Spożycie 750 mg amitryptyliny lub więcej przez osobę dorosłą może prowadzić do poważnej toksyczności. Skutki przedawkowania będą nasilone, jeśli jednocześnie spożyto alkohol i inne leki psychotropowe. Istnieje znaczna zmienność osobnicza w zakresie odpowiedzi na przedawkowanie. Dzieci są szczególnie podatne na kardiotoxyczność i napady drgawek.

Podczas przebudzenia może ponownie wystąpić splątanie, niepokój i omamy oraz ataksja.

Leczenie

1. Przyjęcie do szpitala (oddział intensywnej opieki medycznej), jeśli wymagane. Leczenie jest objawowe i wspomagające.
2. Ocena i leczenie dróg oddechowych, oddychania i krążenia, zgodnie z potrzebą. Zapewnienie dostępu iv. Dokładne monitorowanie, nawet w pozornie niepowikłanych przypadkach.
3. Badanie w kierunku cech klinicznych. Kontrola mocznika i elektrolitów— obserwacja w kierunku niskiego stężenia potasu i monitorowanie ilości moczu wydalonego w jednostce czasu. Kontrola gazometrii krwi tętniczej—obserwacja w kierunku kwasicy. Wykonanie elektrokardiogramu—obserwacja w kierunku QRS>0,16 sekund
4. Nie podawać flumazenilu w celu odwrócenia toksyczności benzodiazepin w przypadku łącznego przedawkowania kilku produktów.
5. Płukanie żołądka rozważać tylko w ciągu jednej godziny od potencjalnie śmiertelnego przedawkowania.
6. Podać 50 g węgla aktywnego, jeśli minęło mniej niż jedna godzina od spożycia.
7. Drożność dróg oddechowych utrzymywać poprzez intubację, w razie potrzeby. Zaleca się zastosowanie respiratora, aby zapobiec ewentualnemu zatrzymaniu czynności oddechowej. Ciągłe monitorować EKG czynności serca przez 3-5 dni. W następujących stanach leczenie będzie podejmowane na podstawie oceny konkretnego przypadku:
 - Szerokie odstępys QRS, niewydolność serca i komorowe zaburzenia rytmu serca
 - Niewydolność krążenia
 - Niedociśnienie
 - Hipertermia
 - Konwulsje
 - Kwasica metaboliczna
8. Niepokój i drgawki można leczyć diazepamem.
9. Pacjentów z objawami przedmiotowymi toksyczności należy monitorować przez minimum 12 godzin.
10. Monitorować rądomiolizę, jeśli pacjent pozostaje nieprzytomny przez dłuższy czas.
11. Przedawkowanie jest często zamierzone, pacjenci mogą więc podejmować kolejne próby samobójcze podczas rekonwalescencji. W tej klasie leków zdarzały się zgony z przedawkowania zamierzonego lub przypadkowego .

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne - niselektynywiny inhibitor wychwyty zwrotnego monoamin (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny)

Kod ATC: N 06 AA 09

Mechanizm działania

Amitryptylina jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym i lekiem przeciwbólowym. Wykazuje wyraźne właściwości przeciwoholinergiczne i uspokajające. Zapobiega wychwytyowi zwrotnemu i tym samym inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach nerwowych. Zapobieganie wychwytyowi zwrotnemu tych neuroprzekazników monoaminowych nasila ich działanie w mózgu. Wydaje się to wiązać z działaniem przeciwdepresyjnym.

Mechanizm działania obejmuje również działanie blokujące kanały jonowe: kanał sodowy, potasowy i NMDA na poziomie ośrodkowym i rdzenia kręgowego. Wpływ na noradrenalinę, sól i NMDA to znane mechanizmy uczestniczące w utrzymaniu bólu neuropatycznego, leczeniu profilaktycznym przewlekłych napięciowych bólów głowy i leczeniu profilaktycznym migreny. Działanie amitryptyliny zmniejszające ból nie jest związane z jej właściwościami przeciwdepresyjnymi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wykazują różnego stopnia powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych H₁.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny w następujących wskazaniach u dorosłych:

- leczenie dużego zaburzenia depresyjnego
- leczenie bólu neuropatycznego
- profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy
- profilaktyka migreny

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 4.1).

Zalecane dawki są podane w punkcie 4.2. W leczeniu depresji stosowano dawki wynoszące maksymalnie 200 mg na dobę, a czasami, tylko w szpitalu, maksymalnie 300 mg na dobę u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Działania przeciwdepresyjne i przeciwbólowe zazwyczaj występują po 2-4 tygodniach. Działanie uspokajające nie jest opóźnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

<[Saroten i nazwy produktów związanych kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]

Tabletki powlekane

Podanie doustne prowadzi do osiągnięcia maksymalnego poziomu w surowicy po około 4 godzinach. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ godzin; zakres 1,93-7,98 godzin). Po podaniu doustnym 50 mg średnie $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; zakres 10,85-45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; zakres 39,06-164,52 nmol/l). Średnia całkowita biodostępność doustna wynosi 53% ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; zakres 0,219-0,756).

Kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

W przeciwieństwie do krzywych stężenia w surowicy dla tabletek, które wykazują wyraźny początkowy szczyt, krzywe dla kapsułek wzrastają powoli do poziomu plateau o mniejszym stężeniu niż szczyt krzywych dla tabletek. $t_{\max} = 7,1 \pm 1,9$ godziny; zakres 2,0-10,0 godzin. Po podaniu doustnym 50 mg średnie $C_{\max} = 21,5 \pm 9,0$ ng/ml; zakres 13,2-35,8 ng/ml ($77,5 \pm 32,4$ nmol/l).>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]

W przeciwieństwie do krzywych stężenia w surowicy dla tabletek, które wykazują wyraźny początkowy szczyt, krzywe dla tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wzrastają powoli do poziomu plateau o mniejszym stężeniu niż szczyt krzywych dla tabletek. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągane po zaledwie 1 do 5 (-8) godzin.

Biodostępność ogólnoustrojowa wynosi około 50% wstrzyknięcia dożylnego.>

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β, szacowana po podaniu dożylnym, wynosi 1221 l ± 280 ; zakres 769-1702 l (16 ± 3 l/kg).

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 95%.

Amitryptylina i główny metabolit nortryptylina przenikają przez barierę łożyskową.

U kobiet karmiących piersią amitryptylina i nortryptylina są wydzielane w małych ilościach do mleka ludzkiego. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w osoczu u kobiet wynosi około 1:1. Szacowane

dobowe narażenie niemowlęcia (na amitryptylinę + nortryptylinę) wynosi średnio 2% odpowiednich, związanych z masą ciała dawek amitryptyliny stosowanych u matki (w mg/kg) (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

In vitro metabolizm amitryptyliny odbywa się głównie poprzez demetylację (CYP2C19, CYP3A4) i hydroksylację (CYP2D6), a następnie wiązanie z kwasem glukuronowym. Innymi zaangażowanymi izoenzymami są CYP1A2 i CYP2C9. Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu. Głównym aktywnym metabolitem jest amina drugorzędowa, nortryptylina.

Nortryptylina jest silniejszym inhibitorem wychwytu noradrenaliny niż serotoniny, podczas gdy amitryptylina hamuje w takim samym stopniu wychwyt noradrenaliny i serotoniny. Inne metabolity, takie jak cis- i trans-10-hydroksyaminotryptylina oraz cis- i trans-10-hydroksynortryptylina, mają taki sam profil jak nortryptylina, ale są znacznie słabsze. Demetylonortryptylina i N-tlenek amitryptyliny są obecne w osoczu tylko w bardzo małych ilościach. Ten ostatni jest prawie nieaktywny. Wszystkie metabolity są mniej przeciwocholinergiczne niż amitryptylina i nortryptylina. W osoczu ilość całkowitej 10-hydroksynortryptyliny dominuje, ale większość metabolitów jest związana.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2 \beta}$) amitryptyliny po podaniu doustnym wynosi około 25 godzin ($24,65 \pm 6,31$ godzin; zakres 16,49-40,36 godzin). Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl_s) wynosi $39,24 \pm 10,18$ l/h, zakres 24,53-53,73 l/h.

Wydalanie następuje głównie z moczem. Eliminacja niezmienionej amitryptyliny przez nerki jest nieznaczna (około 2%).

Stężenie amitryptyliny + nortryptyliny w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu tygodnia u większości pacjentów. W stanie stacjonarnym stężenie w osoczu obejmuje w przybliżeniu równe części amitryptyliny i nortryptyliny przez całą dobę po konwencjonalnym leczeniu tabletkami 3 razy na dobę.

<[Saroten i nazwy produktów związanych , kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]
W przypadku podawania kapsułek o przedłużonym uwalnianiu wieczorem, stężenie amitryptyliny jest największe późno w nocy i zmniejsza się w ciągu dnia, podczas gdy stężenie nortryptyliny jest stałe przez całą dobę i tym samym dominuje w ciągu dnia.>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]
W przypadku podawania tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu wieczorem, stężenie amitryptyliny jest największe późno w nocy i zmniejsza się w ciągu dnia, podczas gdy stężenie nortryptyliny jest stałe przez całą dobę i tym samym dominuje w ciągu dnia.>

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższe okresy półtrwania i mniejsze wartości klirensu po podaniu doustnym (Cl_o) z powodu wolniejszego metabolizmu.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszać wydalenie przez wątrobę, prowadząc do większego stężenia w osoczu, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania leku tym pacjentom (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek nie ma wpływu na kinetykę.

Polimorfizm

Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu (CYP2D6 i CYP2C19) (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenie amitryptyliny i nortryptyliny w osoczu zmieniają się bardzo znacznie międzyosobniczo i nie określono prostej korelacji z odpowiedzią terapeutyczną.

Stężenie terapeutyczne w osoczu w dużej depresji wynosi około 80-200 ng/ml ($\approx$ 280-700 nmol/l) (dla amitryptyliny + nortryptyliny). Stężenie powyżej 300-400 ng/ml jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń przewodzenia serca w odniesieniu do zespołu długiego QRS lub bloku przedsionkowo-komorowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amitryptylina hamowała kanały jonowe, które są odpowiedzialne za repolaryzację serca (kanały hERG), w górnym mikromolarnym zakresie stężenia terapeutycznego w osoczu. Dlatego amitryptylina może zwiększać ryzyko arytmii serca (patrz punkt 4.4).

Potencjał genotoksyczny amitryptyliny oceniano w różnych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż wyniki tych badań były częściowo sprzeczne, nie można wykluczyć zwłaszcza możliwości wywoływania aberracji chromosomowych. Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości.

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość nie obserwowano działania teratogennego u myszy, szczurów ani królików w przypadku doustnego podawania amitryptyliny w dawkach 2-40 mg/kg mc./dobę (do 13-krotności maksymalnej zalecanej dawki amitryptyliny u ludzi, wynoszącej 150 mg/dobę lub 3 mg/kg mc./dobę dla pacjenta o masie ciała 50 kg). Jednak dane z piśmiennictwa sugerowały ryzyko wad rozwojowych i opóźnień kostnienia u myszy, chomików, szczurów i królików dla 9 33-krotności maksymalnej zalecanej dawki. Istniał możliwy związek z wpływem na płodność u szczurów, czyli mniejszy wskaźnik ciąży. Przyczyna wpływu na płodność jest nieznana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania produktu leczniczego do stosowania>

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saroten i nazwy produktów związanych 10 mg tabletki powlekane
Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg tabletki powlekane
Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

<[Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg, tabletki powlekane]
Tabletka może zostać podzielona na cztery równe dawki.>

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Saroten i nazwy produktów związanych jest wskazany do stosowania:

- w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych
- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy (NMG) u dorosłych
- w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadku wykluczenia patologii organicznej, takiej jak rozszczep kręgosłupa, i wobec braku odpowiedzi na inne terapie nefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe i oraz wazopresynę i produkty powiązane. Niniejszy produkt leczniczy może przepisywać tylko lekarz dysponujący doświadczeniem w zakresie leczenia przetrwałej enurezy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Nie wszystkie schematy dawkowania można uzyskać stosując każdą postać/moc produktu. Należy dobrać odpowiednią postać/dawkę leku dla dawki początkowej i każdego kolejnego zwiększania dawki.

Duże zaburzenia depresyjne

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i zwiększać ją stopniowo, obserwując uważnie odpowiedź kliniczną i wszelkie objawy nietolerancji.

Dorośli

Początkowo 25 mg 2 razy na dobę (50 mg dziennie). W razie potrzeby dawkę można zwiększać w porcjach po 25 mg co drugi dzień, maksymalnie do 150 mg na dobę, podzielone na dwie dawki.

Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka.

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat i pacjenci z chorobą układu krążenia

Początkowo 10 – 25 mg na dobę.

Dawkę dobową można zwiększać do 100 – 150 mg, podzielonych na dwie dawki, w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg.

Dawkę podtrzymującą stanowi najmniejsza skuteczna dawka.

Dzieci i młodzież

Amitriptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj uzyskuje się po 2-4 tygodniach. Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo, zazwyczaj przez 6 miesięcy po wyleczeniu, aby zapobiec nawrotowi.

Ból neuropatyczny, zapobieganie przewlekłym napięciowym bólom głowy i profilaktyka migreny

Pacjentom należy indywidualnie zwiększać dawkę aż do osiągnięcia dawki zapewniającej odpowiednią analgezję z tolerowanymi działaniami niepożądanymi. Zazwyczaj należy stosować najmniejszą dawkę skuteczną przez możliwie najkrótszy czas konieczny do leczenia objawów.

Dorośli

Zalecane dawki to 25 – 75 mg na dobę, wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg.

Dawka początkowa powinna wynosić 10 - 25 mg wieczorem. Dawki można zwiększać w porcjach po 10-25 mg co 3-7 dni, zgodnie z tolerancją.

Dawkę można przyjmować raz na dobę lub podzielić na dwie dawki. Nie jest zalecana dawka pojedyncza powyżej 100 mg.

Działanie przeciwbólowe zazwyczaj obserwuje się po 2-4 tygodniach podawania.

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat i pacjenci z chorobą układu krążenia

Dawka początkowa powinna wynosić 10 - 25 mg wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 75 mg.

Ogólnie zaleca się rozpoczynanie leczenia od niższego zakresu dawek zalecanego dla dorosłych.

Dawkę można zwiększać w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta i tolerancji.

Dzieci i młodzież

Amitriptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Czas trwania leczenia

Ból neuropatyczny

Leczenie jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo. Wielu pacjentów może potrzebować kilkuletniego leczenia. Zalecana jest regularna ponowna ocena stanu pacjenta w celu potwierdzenia, że kontynuowanie terapii jest u niego nadal właściwe.

Profilaktyczne leczenie przewlekłych napięciowych bólów głowy i profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych

Leczenie należy kontynuować wystarczająco długo. Zalecana jest regularna ponowna ocena w celu potwierdzenia, że kontynuowanie terapii jest nadal właściwe dla danego pacjenta.

Moczenie nocne

Dzieci i młodzież

Zalecane dawki dla:

- dzieci w wieku od 6 do 10 lat: 10 mg -20 mg. Należy zastosować najbardziej odpowiednią postać dawkowania dla tej grupy wiekowej.
- dzieci w wieku 11 lat i starsze: 25 – 50 mg na dobę

Dawkę należy zwiększać stopniowo.

Dawki należy podawać 1-1½ godziny przed snem.

Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.

Maksymalny czas trwania cyklu leczenia nie powinien przekraczać 3 miesięcy.

Jeśli konieczne są wielokrotne cykle podawania amitryptyliny, co 3 miesiące należy przeprowadzać ocenę medyczną.

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo zmniejszać dawkę amitryptyliny.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Ten produkt leczniczy można podawać pacjentom z niewydolnością nerek w zwykłych dawkach.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaleca się ostrożne dawkowanie i w miarę możliwości oznaczanie stężenia w surowicy.

Inhibitory izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, należy rozważyć mniejszą dawkę amitryptyliny, jeśli silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) jest dodawany do leczenia amitryptyliną (patrz punkt 4.5).

Osoby o stwierdzonym wolnym metabolizmie CYP2D6 lub CYP2C19

U tych pacjentów może występować większe stężenie amitryptyliny i jej aktywnego metabolitu nortryptyliny w osoczu. Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50%.

Sposób podawania

Produkt Saroten i nazwy produktów związanych jest przeznaczony do podawania doustnego.

<[Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane]

Produkt Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane to podzielne tabletki z trzema liniami podziału. Linia podziału ułatwia przełamanie tabletki na 4 części (12,5 mg/część). Niepotrzebne w danym momencie części można przechowywać w pojemniku na tabletki (pod przesuwym zamknięciem) do następnego podania.>

Tabletki należy połykać, popijając wodą.

Przerwanie leczenia

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo, przez kilka tygodni, zmniejszać dawkę leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego. Każdy stopień bloku serca lub zaburzenia rytmu serca i niewydolność tętnic wieńcowych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (inhibitorami monoaminooksydazy) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amitryptyliny i inhibitorów MAO może wywołać zespół serotoninowy (połączenie objawów, mogących obejmować niepokój, splątanie, drżenie, mioklonie i hipertermię).

Leczenie amitryptyliną można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania nieodwracalnych nieselektywnych inhibitorów MAO i przynajmniej jeden dzień po przerwaniu stosowania odwracalnego moklobemidu. Leczenie inhibitorami MAO można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania amitryptyliny.

Ciężka choroba wątroby.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po dużych dawkach prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca i ciężkiego niedociśnienia. Mogą one również wystąpić u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca, przyjmujących typowe dawki.

Zespół długiego QT

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu długiego QT i arytmii. Zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów ze znaczną bradykardią, pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęg QT. Ze zwiększonym ryzykiem arytmii wiążą się też zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia).

Środki znieczulające podawane podczas leczenia trój-/czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi mogą zwiększać ryzyko arytmii i niedociśnienia. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego kilka dni przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli konieczny jest zabieg w trybie nagłym, należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony tym lekiem.

Konieczne jest zachowanie dużej ostrożności podczas podawania amitryptyliny pacjentom z nadczynnością tarczycy lub otrzymującym leki na tarczycę, ponieważ mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi, zatrzymaniem moczu, przerostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, objawami paranoi i zaawansowaną chorobą wątroby lub układu krążenia, zwężeniem odźwiernika i porażenną niedrożnością jelita.

U pacjentów z płytką komorą przednią i wąskim kątem komory oka stosowanie produktu może wywołać napad ostrej jaskry z powodu rozszerzenia źrenicy..

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znaczny stopień skłonności samobójczej należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Pacjenci (i ich opiekunowie) powinni być powiadomieni o potrzebie monitorowania występowania pogorszenia stanu klinicznego, występowania prób lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu i konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli pojawią się takie objawy.

U osób z zaburzeniami dwubiegunowymi może wystąpić przesunięcie stanu w kierunku fazy maniakalnej. Jeśli pacjent wejdzie w fazę maniakalną, należy przerwać stosowanie amitryptyliny.

Jak opisano dla innych leków psychotropowych, amitryptylina może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę. Ponadto sama depresja może wpływać na równowagę poziomu glukozy pacjenta.

Zgłaszano występowanie wysokiej gorączki podczas podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z lekami przeciwcholinergicznymi lub neuroleptycznymi, zwłaszcza w czasie upałów.

Po długotrwałym podawaniu nagłe przerwanie leczenia może spowodować objawy odstawienia, takie jak ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość.

Amitryptylinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących SSRI (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Moczenie nocne

Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.

Amitryptyliny stosowanej w enurezie nie należy łączyć z lekiem przeciwcholinergicznym.

Myśli i zachowania samobójcze mogą rozwinąć się również podczas wczesnego leczenia lekami przeciwdepresyjnymi innych zaburzeń niż depresja. Dlatego podczas leczenia pacjentów z enurą należy przestrzegać takich samych środków ostrożności jak podczas leczenia pacjentów z depresją.

Dzieci i młodzież

Brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, odnośnie wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Tabletki zawierają także laktozę.

Leku nie powinni otrzymywać pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ amitryptyliny na inne produkty lecznicze

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Inhibitory MAO (nieselektywne i selektywne A (moklobemid) i B (selegilina)) - ryzyko zespołu serotoninowego (patrz punkt 4.3).

Niezalecane leczenie skojarzone

Leki sympatykomimetyczne: Amitryptylina może nasilać działanie na układ krążenia adrenaliny, efedryny, izoprenaliny, noradrenaliny, fenylefryny i fenylopropanolaminy (np. wchodzących w skład środków do znieczulenia miejscowego i ogólnego oraz środków obkurczających do nosa).

Blokery neuronów adrenergicznych: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą przeciwdziałać przeciwnadciśnieniowym działaniom ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak guanetydyna, betanidyna, rezerpina, klonidyna i metyldopa. Podczas leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi zaleca się przegląd wszystkich stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki przeciwocholinergiczne: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie tych leków na oczy, ośrodkowy układ nerwowy, jelita i pęcherz moczowy. Należy unikać jednoczesnego stosowania z powodu zwiększonego ryzyka porażennej niedrożności jelita, wysokiej gorączki itp.

Leki wydłużające odstęp QT, w tym leki przeciwarytmiczne, takie jak chinidyna, leki przeciwhistaminowe astemizol i terfenadyna, niektóre leki przeciwpsychotyczne (zwłaszcza pimozyd i sertindol), cyzapryd, halofantryna i sotalol, mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii komorowych podczas przyjmowania z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i metadonu ze względu na możliwość działania addytywnego na odstęp QT i zwiększone ryzyko poważnych działań na układ krążenia.

Ostrożność jest zalecana również w razie jednoczesnego stosowania amitryptyliny i leków moczopędnych wywołujących hipokaliemię (np. furosemidu).

Tiorydazyna: Należy unikać jednoczesnego podawania amitryptyliny i tiorydazyny (substrat CYP2D6) ze względu na hamowanie metabolizmu tiorydazyny i w następstwie zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca.

Tramadol: Jednoczesne stosowanie tramadolu (substrat CYP2D6) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), takich jak amitryptylina, zwiększa ryzyko wystąpienia napadów drgawek i zespołu serotoninowego. Ponadto takie skojarzenie może hamować metabolizm tramadolu do aktywnego metabolitu i tym samym zwiększać stężenie tramadolu, ewentualnie powodując toksyczność opioidów.

Leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol i terbinafina, zwiększają stężenie leków trójpierścieniowych w surowicy i towarzyszącą toksyczność. Występowały omdlenia i *torsade de pointes*.

Leczenie skojarzone wymagające środków ostrożności

Środki działające hamująco na OUN: Amitryptylina może nasilać działanie uspokajające alkoholu, barbituranów i innych środków działających hamująco na OUN.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na amitryptylinę

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), w tym amitryptylina, są metabolizowane głównie przez izoenzymy CYP2D6 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450, które są polimorficzne w populacji. Inne izoenzymy biorące udział w metabolizmie amitryptyliny to CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9.

Inhibitory CYP2D6: Izoenzym CYP2D6 może być hamowany przez różne leki, np. neuroleptyki, inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, beta blokery i leki przeciwaritmiczne. Do silnych inhibitorów CYP2D6 należą bupropion, fluoksetyna, paroksetyna i chinidyna. Leki te mogą powodować znaczne zmniejszenie metabolizmu TLPD i wyraźne zwiększenie ich stężenia w osoczu. Należy rozważyć monitorowanie stężenia TLPD w osoczu, jeśli TLPD ma być jednocześnie podawany z innym lekiem, który jest inhibitorem CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawki amitryptyliny (patrz punkt 4.2).

Inne inhibitory cytochromu P450: Cymetydyna, metylfenidat i blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) mogą zwiększać stężenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w osoczu i towarzyszącą im toksyczność. Obserwowano zwiększenie stężenia amitryptyliny i nortryptyliny w surowicy przez leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol (inhibitor CYP2C9) i terbinafina (inhibitor CYP2C6).

Izoenzymy CYP3A4 i CYP1A2 metabolizują amitryptylinę w mniejszym stopniu. Jednak wykazano, że fluwoksamina (silny inhibitor CYP1A2) zwiększa stężenie amitryptyliny w osoczu. Należy unikać takiego skojarzenia. Podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol i rytonawir, można spodziewać się klinicznie istotnych interakcji.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki wzajemnie hamują swój metabolizm. Może to prowadzić do obniżenia progu drgawkowego i napadów drgawek. Może być konieczne dostosowanie dawkowania tych leków.

Induktory cytochromu P450: Doustne środki antykoncepcyjne, ryfampicyna, fenytoina, barbiturany, karbamazepina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, czego efektem będzie zmniejszenie ich stężenia w osoczu i zmniejszona odpowiedź przeciwdepresyjna.

W obecności etanolu zwiększone było stężenie wolnej amitryptyliny w osoczu i stężenie nortryptyliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dla amitryptyliny dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Amitryptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Podczas długotrwałego stosowania i po podawaniu w końcowych tygodniach ciąży u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia. Mogą one obejmować drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie i głośny płacz i ewentualnie objawy przeciwholinergiczne (zatrzymanie moczu, zaparcia).

Karmienie piersią

Amitryptylina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego (odpowiadając 0,6%-1% dawki przyjętej przez matkę). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Amitryptylina zmniejszała wskaźnik ciąży u szczurów (patrz punkt 5.3).
Brak dostępnych danych dotyczących wpływu amitryptyliny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amitryptylina jest lekiem uspokajającym.

U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, można spodziewać się wystąpienia pewnych zaburzeń ogólnej uwagi i koncentracji. Należy ich zatem poinformować o możliwości upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Te działania niepożądane może nasilić przez jednoczesne spożycie alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Amitryptylina może wywoływać działania niepożądane podobne do działań innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Niektóre z poniżej wymienionych działań niepożądanych, np. ból głowy, drżenie, zaburzenia uwagi, zaparcia i mniejsze libido, mogą być również objawami depresji i zazwyczaj ulegają osłabieniu wraz z ustępowaniem stanu depresyjnego.

Na liście poniżej zastosowano następującą konwencję:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA / Działanie niepożądane;

Bardzo często (>1/10);

Często (>1/100, <1/10);

Niezbyt często (>1/1 000, <1/100);

Rzadko (>1/10 000, <1/1 000);

Bardzo rzadko (<1/10 000).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza, leukopenia, eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Zmniejszone łaknienie.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Anoreksja, wahania poziomu cukru we krwi
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Agresja
	Często	Stan splątania, zmniejszone libido, niepokój.
	Niezbyt często	Hipomania, mania, lęk, bezsenność, koszmary nocne
	Rzadko	Majaczenie (u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (u pacjentów ze schizofrenią) myśli lub zachowania samobójcze*
	Nieznana	Paranoja

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dysartria).
	Często	Zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja.
	Niezbyt często	Drgawki.
	Bardzo rzadko	Aktywizacja, polineuropatia
	Nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia akomodacji.
	Często	Rozszerzenie źrenic
	Bardzo rzadko	Ostra jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne.
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca, tachykardia
	Często	Blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa.
	Rzadko	Arytmia.
	Bardzo rzadko	Kardiomiopatie, <i>torsade de pointes</i>
	Nieznana	Zapalenia mięśnia sercowego z nadwrażliwości
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie ortostatyczne.
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Hipertermia
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zatkany nos
	Bardzo rzadko	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i, odpowiednio, tkanki płucnej (zapalenie pęcherzyków płucnych, Zespół Löfflera).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności.
	Niezbyt często	Biegunka, wymioty, obrzęk języka.
	Rzadko	Powiększenie gruczołów ślinowych, porażenna niedrożność jelita.
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczka.
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).
	Nieznana	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna potliwość.
	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy.
	Rzadko	Łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia mikcji
	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji.
	Niezbyt często	Mleкотok.
	Rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, uczucie pragnienia.
	Rzadko	Gorączka.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała.
	Często	Nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia.
	Niezbędnie często	Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.
	Rzadko	Zmniejszenie masy ciała. Nieprawidłowości wyników badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

*Zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych podczas leczenia lub zaraz po zakończeniu leczenia amitryptyliną (patrz punkt 4.4).

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych SSRI i TLPD. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka jest nieznan.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przeciwcholinergiczne: Rozszerzenie źrenic, tachykardia, zatrzymanie moczu, suchość błon śluzowych, zmniejszenie ruchów perystaltycznych jelit. Drgawki. Gorączka. Nagłe wystąpienie depresji OUN. Obniżona świadomość postępująca w śpiączkę. Depresja oddechowa.

Objawy kardiologiczne: Arytmie (tachyarytmie komorowe, torsade de pointes, migotanie komór). Zapis EKG charakterystycznie wykazywał wydłużony odstęp PR, poszerzenie zespołu QRS, wydłużenie odstępu QT, spłaszczenie lub inwersję załamka T, obniżenie odcinka ST i różne stopnie bloku serca postępującego do zatrzymania akcji serca. Poszerzenie zespołu QRS zazwyczaj dobrze koreluje ze stopniem toksyczności po ostrym przedawkowaniu. Niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs kardiogeny. Kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Spożycie 750 mg mg amitryptyliny lub więcej przez osobę dorosłą może prowadzić do poważnej toksyczności. Skutki przedawkowania będą nasilone, jeśli jednocześnie spożyto alkohol i inne leki psychotropowe. Istnieje znaczna zmienność osobnicza w zakresie odpowiedzi na przedawkowanie. Dzieci są szczególnie podatne na kardiotoxyczność i napady drgawek.

Podczas przebudzenia może ponownie wystąpić splątanie, niepokój i omamy oraz ataksja.

Leczenie

1. Przyjęcie do szpitala (oddział intensywnej opieki medycznej), jeśli wymagane. Leczenie jest objawowe i wspomagające.
2. Ocena i leczenie dróg oddechowych, oddychania i krążenia zgodnie z potrzebą. Zapewnienie dostępu iv. Dokładne monitorowanie, nawet w pozornie niepowikłanych przypadkach.

3. Badanie w kierunku cech klinicznych. Kontrola mocznika i elektrolitów— obserwacja w kierunku niskiego stężenia potasu i monitorowanie ilości moczu wydalonego w jednostce czasu. Kontrola gazometrii krwi tętniczej—obserwacja w kierunku kwasicy. Wykonanie elektrokardiogramu—obserwacja w kierunku QRS>0,16 sekund
4. Nie należy podawać flumazenilu w celu odwrócenia toksyczności benzodiazepin w przypadku łącznego przedawkowania kilku produktów.
5. Płukanie żołądka należy rozważać tylko w ciągu jednej godziny od potencjalnie śmiertelnego przedawkowania.
6. Podać 50 g węgla aktywnego, jeśli minęło mniej niż jedna godzina od spożycia.
7. Drożność dróg oddechowych utrzymywać poprzez intubację, w razie potrzeby. Zaleca się zastosowanie respiratora, aby zapobiec ewentualnemu zatrzymaniu czynności oddechowej. Ciągłe monitorować EKG czynności serca przez 3-5 dni. W następujących stanach leczenie będzie podejmowane na podstawie oceny konkretnego przypadku:
 - Szerokie odstępy QRS, niewydolność serca i komorowe zaburzenia rytmu serca
 - Niewydolność krążenia
 - Niedociśnienie
 - Hipertermia
 - Konwulsje
 - Kwasica metaboliczna
8. Niepokój i drgawki można leczyć diazepamem.
9. Pacjentów z objawami przedmiotowymi toksyczności należy monitorować przez minimum 12 godzin.
10. Monitorować rhabdmiolizę, jeśli pacjent pozostaje nieprzytomny przez dłuższy czas.
11. Przedawkowanie jest często zamierzone, pacjenci mogą więc podejmować kolejne próby samobójcze podczas rekonwalescencji. W tej klasie leków zdarzały się zgony z przedawkowania zamierzonego lub przypadkowego .

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdepresyjne - nieselektywny inhibitor wychwyty zwrotnego monoamin (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny)

Kod ATC: N 06 AA 09

Mechanizm działania

Amitryptylina jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym i lekiem przeciwbólowym. Wykazuje wyraźne właściwości przeciwocholinergiczne i uspokajające. Zapobiega wychwytowi zwrotnemu i tym samym inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach nerwowych. Zapobieganie wychwytowi zwrotnemu tych neuroprzekaźników monoaminowych nasila ich działanie w mózgu. Wydaje się to być powiązane z działaniem przeciwdepresyjnym.

Mechanizm działania obejmuje również działanie blokujące kanały jonowe: kanał sodowy, potasowy i NMDA na poziomie ośrodkowym i rdzenia kręgowego. Wpływ na noradrenalinę, sód i NMDA to znane mechanizmy uczestniczące w utrzymaniu bólu neuropatycznego, leczeniu profilaktycznym przewlekłych napięciowych bólów głowy i leczeniu profilaktycznym migreny. Działanie amitryptyliny zmniejszające ból nie jest związane z jej właściwościami przeciwdepresyjnymi.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wykazują w różnym stopniu powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych H1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny w następujących wskazaniach u dorosłych:

- leczenie dużego zaburzenia depresyjnego
- leczenie bólu neuropatycznego
- profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy
- profilaktyka migreny

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny w leczeniu moczenia nocnego dzieci w wieku 6 lat i starszych (patrz punkt 4.1).

Zalecane dawki są podane w punkcie 4.2. W leczeniu depresji stosowano dawki wynoszące maksymalnie 200 mg na dobę, a czasami, tylko w szpitalu, maksymalnie 300 mg na dobę u pacjentów z dużymi zaburzeniami depresyjnymi.

Działania przeciwdepresyjne i przeciwbólowe zazwyczaj występują po 2-4 tygodniach. Działanie uspokajające nie jest opóźnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

<[Saroten i nazwy produktów związanych 10 mg tabletki powlekane, Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg tabletki powlekane]

Tabletki powlekane

Doustne podawanie tabletek prowadzi do maksymalnego stężenia w surowicy po około 4 godzinach. ($t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$ godziny; zakres 1,93-7,98 godziny). Po podaniu doustnym 50 mg średnie $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$ ng/ml; zakres 10,85-45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; zakres 39,06-164,52 nmol/l). Średnia bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym wynosi 53% ($F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$; zakres 0,219-0,756).>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane]

Po podaniu doustnym amitryptylina wchłania się powoli, ale całkowicie. Z powodu często opóźnionego przejścia przez układ pokarmowy maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte po 1-5 (-8) godzinach.

Biodostępność ogólnoustrojowa wynosi około 50% wstrzyknięcia dożylnego.>

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β, szacowana po podaniu dożylnym, wynosi 1221 l $\pm$ 280 ; zakres 769-1702 l (16 ± 3 l/kg).

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 95%.

Amitryptylina i główny metabolit nortryptylina przenikają przez barierę łożyskową.

U kobiet karmiących piersią amitryptylina i nortryptylina są wydalone w małych ilościach z mlekiem. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w osoczu u kobiet wynosi około 1:1. Szacowane dobowe narażenie niemowlęcia (na amitryptylinę + nortryptylinę) wynosi średnio 2% odpowiednich, związanych z masą ciała dawek amitryptyliny stosowanych u matki (w mg/kg) (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

In vitro metabolizm amitryptyliny odbywa się głównie poprzez demetylację (CYP2C19, CYP3A4) i hydroksylację (CYP2D6), a następnie wiązanie z kwasem glukuronowym. Innymi zaangażowanymi izoenzymami są CYP1A2 i CYP2C9. Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu. Głównym aktywnym metabolitem jest amina drugorzędowa, nortryptylina.

Nortryptylina jest silniejszym inhibitorem wychwytu noradrenaliny niż serotoniny, podczas gdy amitryptylina hamuje w takim samym stopniu wychwyt noradrenaliny i serotoniny. Inne metabolity, takie jak cis- i trans-10-hydroksyaminotryptylina oraz cis- i trans-10-hydroksynortryptylina, mają taki sam profil jak nortryptylina, ale są znacznie słabsze. Demetylonortryptylina i N-tlenek amitryptyliny

są obecne w osoczu tylko w bardzo małych ilościach. Ten ostatni jest prawie nieaktywny. Wszystkie metabolity są mniej przeciwocholinergiczne niż amitryptylina i nortryptylina. W osoczu ilość całkowitej 10-hydroksynortryptyliny dominuje, ale większość metabolitów jest związana.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) amitryptyliny po podaniu doustnym wynosi około 25 godzin ($24,65 \pm 6,31$ godzin; zakres 16,49-40,36 godzin). Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl_s) wynosi $39,24 \pm 10,18$ l/h, zakres 24,53-53,73 l/h.

Wydalanie następuje głównie z moczem. Eliminacja niezmienionej amitryptyliny przez nerki jest nieznaczna (około 2%).

Stężenie amitryptyliny + nortryptyliny w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu tygodnia u większości pacjentów. W stanie stacjonarnym stężenie w osoczu obejmuje w przybliżeniu równe części amitryptyliny i nortryptyliny przez całą dobę po konwencjonalnym leczeniu tabletkami 3 razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższe okresy półtrwania i mniejsze wartości klirensu po podaniu doustnym (Cl_o) z powodu mniejszej prędkości metabolizmu.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszać wydalenie przez wątrobę, prowadząc do większego stężenia w osoczu, dlatego należy zachować ostrożność podczas podawania leku tym pacjentom (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek nie ma wpływu na kinetykę.

Polimorfizm

Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu (CYP2D6 i CYP2C19) (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenie amitryptyliny i nortryptyliny w osoczu zmieniają się bardzo znacznie międzyosobniczo i nie określono prostej korelacji z odpowiedzią terapeutyczną.

Stężenie terapeutyczne w osoczu w dużej depresji wynosi około 80-200 ng/ml ($\approx 280-700$ nmol/l) (dla amitryptyliny + nortryptyliny). Stężenie powyżej 300-400 ng/ml jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń przewodzenia serca w odniesieniu do długiego zespołu długiego QRS lub bloku przedsionkowo-komorowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amitryptylina hamowała kanały jonowe, które są odpowiedzialne za repolaryzację serca (kanały hERG), w górnym mikromolarnym zakresie stężenia terapeutycznego w osoczu. Dlatego amitryptylina może zwiększać ryzyko arytmii serca (patrz punkt 4.4).

Potencjał genotoksyczny amitryptyliny oceniano w różnych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż wyniki tych badań były częściowo sprzeczne, nie można wykluczyć zwłaszcza możliwości wywoływania aberracji chromosomowych. Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości.

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość nie obserwowano działania teratogennego u myszy, szczurów ani królików w przypadku doustnego podawania amitryptyliny w dawkach 2-40 mg/kg/mc./dobę (do 13-krotności maksymalnej zalecanej dawki amitryptyliny u ludzi,

wynoszącej 150 mg/dobę lub 3 mg/kg/dobę dla pacjenta o masie ciała 50 kg). Jednak dane z piśmiennictwa sugerowały ryzyko wad rozwojowych i opóźnień kostnienia u myszy, chomików, szczurów i królików przy 9-33-krotności maksymalnej zalecanej dawki. Wystąpił możliwy związek z wpływem na płodność u szczurów, czyli mniejszy wskaźnik ciąży. Przyczyna wpływu na płodność jest nieznana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania <oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji>

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania <i przygotowania produktu leczniczego do stosowania>

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Saroten i nazwy produktów związanych 2 ml, 50 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt X jest wskazany do stosowania w szpitalu w leczeniu dużych zaburzeń depresyjnych u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie początkowe:

Leczenie należy rozpoczynać od małej dawki i zwiększać ją stopniowo, obserwując uważnie odpowiedź kliniczną i wszelkie objawy nietolerancji.

Produkt Saroten roztwór do wstrzykiwań stosuje się u pacjentów hospitalizowanych, zwłaszcza do początkowego leczenia zaburzeń depresyjnych.

Infuzja dożylna

Najczęściej lek X dodaje się do roztworu do infuzji. Dawka dobową wynosi na ogół od 1 do 3 ampulek po 2 ml (co stanowi 50-150 mg amitryptyliny chlorowodorku/dobę, co odpowiada 44,2-132,6 mg amitryptyliny/dobę).

Jeśli lekarz nie zalecił inaczej, dorośli otrzymują dawki dobowe w 250-500 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% przez 2-3 godziny w postaci infuzji, pod kontrolą ciśnienia krwi i EKG.

Podanie domięśniowe

Produkt X można również wstrzykiwać w duży mięsień (wstrzyknięcie im.). Jeśli lekarz nie zalecił inaczej, dorośli otrzymują od połowy ampułki do 2 ampulek (1-4 ml roztworu do wstrzykiwań, równoważność 25-100 mg amitryptyliny chlorowodorku na dobę) w kilku pojedynczych wstrzyknięciach po nie więcej niż 25 mg amitryptyliny chlorowodorku.

Zwiększanie dawki

Jeśli konieczne jest zwiększenie dawki, należy przeprowadzać to stopniowo przez 3-7 dni.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 150 mg amitryptyliny podawanej w postaci wstrzyknięcia/infuzji.

Dalsze leczenie postacią doustną:

Po około 1-2 tygodniach można rozpocząć stopniowe zmniejszenie dawki wprowadzając jednocześnie zmianę na lek w postaci doustnej, w celu dalszego leczenia. Od tego momentu należy przestrzegać schematu dawkowania i czasu trwania leczenia podanych dla postaci doustnej.

Specjalne grupy pacjentów

Zaleca się zmniejszenie dawki w przypadku pacjentów osłabionych, pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu lub serca, jak też pacjentów ze słabym krążeniem, problemami z oddychaniem, zaburzeniami czynności wątroby lub zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaleca się ostrożne dawkowanie i, w miarę możliwości, oznaczanie stężenia w surowicy.

Pacjenci w podeszłym wieku powyżej 65 lat:

Osoby w podeszłym wieku często wymagają znacznie mniejszej dawki i często osiągają satysfakcjonujący rezultat leczenia stosując połowę dawki. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg.

Dzieci i młodzież

Amitryptylina nie powinna być stosowana u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, dopóki nie zostanie określone długoterminowe bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego produktu w tej grupie wiekowej (patrz punkt 4.4).

Inhibitory izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450

W zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta, należy rozważyć mniejszą dawkę amitryptyliny, jeśli do leczenia amitryptyliną dodawany jest silny inhibitor CYP2D6 (np. bupropion, chinidyna, fluoksetyna, paroksetyna) (patrz punkt 4.5).

Osoby o stwierdzonym wolnym metabolizmie z udziałem CYP2D6 lub CYP2C19

U tych pacjentów w osoczu może występować większe stężenie amitryptyliny i jej aktywnego metabolitu, nortryptyliny. Należy rozważyć zmniejszenie zalecanej dawki początkowej o 50%.

Sposób podawania

Produkt X można stosować w postaci infuzji lub wstrzyknięcia domięśniowego. Roztwór do infuzji przygotowany z użyciem roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% należy natychmiast zużyć.

Leczenie należy rozpoczynać od małych dawek i zwiększać je stopniowo, obserwując uważnie odpowiedź kliniczną i wszelkie objawy nietolerancji.

Należy unikać nieprawidłowego podania wstrzyknięć (wstrzyknięcie podskórne, okołozylne, dotętnicze) z powodu ryzyka znacznego urazu tkanek.

Czas trwania leczenia

Roztwór do wstrzykiwań należy stosować przede wszystkim do leczenia doraźnego. Po 1-2 tygodniach należy do dalszego leczenia stosować postacie doustne. Działanie przeciwdepresyjne zazwyczaj występuje po 2-4 tygodniach, działanie uspokajające nie jest opóźnione.

Leczenie lekami przeciwdepresyjnymi jest objawowe i dlatego należy je kontynuować wystarczająco długo, zazwyczaj przez 6 miesięcy po wyleczeniu, aby zapobiec nawrotowi.

Przerwanie leczenia

Podczas kończenia leczenia należy stopniowo, przez kilka tygodni, zmniejszać dawkę leku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego. Każdy stopień bloku serca lub zaburzenia rytmu serca i niewydolność tętnic wieńcowych.

Przeciwwskazane jest jednoczesne leczenie inhibitorami MAO (inhibitorami monoaminooksydazy) (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie amitryptyliny i inhibitorów MAO może wywołać zespół serotoninowy (połączenie objawów, mogących obejmować niepokój, splątanie, drżenie, mioklonie i hipertermię).

Jak w przypadku innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, amitryptyliny nie wolno podawać pacjentom otrzymującym inhibitory monoaminooksydazy (MAO). Leczenie amitryptyliną można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania nieselektywnych inhibitorów MAO i przynajmniej jeden dzień po przerwaniu stosowania odwracalnego moklobemidu. Leczenie inhibitorami MAO można wprowadzić 14 dni po przerwaniu stosowania amitryptyliny.

Ciężka choroba wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po dużych dawkach prawdopodobne jest wystąpienie zaburzeń rytmu serca i ciężkiego niedociśnienia. Mogą one również wystąpić u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca, przyjmujących typowe dawki.

Zespół długiego QT

W okresie po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu długiego QT i arytmii. Zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów ze znaczną bradykardią, pacjentów z niewyrównaną niewydolnością serca oraz u pacjentów stosujących jednocześnie leki wydłużające odstęp QT. Ze zwiększonym ryzykiem arytmii wiążą się też zaburzenia elektrolitowe (hipokaliemia, hiperkaliemia, hipomagnezemia).

Środki znieczulające podawane podczas leczenia trój-/czteropierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi mogą zwiększać ryzyko arytmii i niedociśnienia. W miarę możliwości należy przerwać stosowanie tego produktu leczniczego kilka dni przed zabiegiem chirurgicznym. Jeśli konieczny jest zabieg w trybie nagłym, należy poinformować lekarza anestezjologa, że pacjent jest leczony tym lekiem.

Konieczne jest zachowanie dużej ostrożności podczas podawania amitryptyliny pacjentom z nadczynnością tarczycy lub otrzymującym leki na tarczycę, ponieważ mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca.

Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na występowanie niedociśnienia ortostatycznego.

Ten produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami drgawkowymi, zatrzymaniem moczu, przerostem gruczołu krokowego, nadczynnością tarczycy, objawami paranoi i zaawansowaną chorobą wątroby lub układu krążenia, zwężeniem odźwiernika i porażoną niedrożnością jelita.

U pacjentów z płytką komorą przednią i wąskim kątem komory oka stosowanie produktu może wywołać napad ostrej jaskry z powodu rozszerzenia źrenicy.

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli samobójczych, samookaleczenia i samobójstw (zachowania samobójcze). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej poprawy klinicznej. Ponieważ poprawa może nie nastąpić podczas pierwszych kilku tygodni leczenia lub dłużej, należy uważnie kontrolować stan pacjentów do czasu uzyskania poprawy. Ogólne doświadczenie kliniczne wskazuje, że ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych może się zwiększyć we wczesnym etapie uzyskiwania poprawy.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub pacjenci przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia

myśli samobójczych lub prób samobójczych i należy ich poddać ścisłej obserwacji w trakcie leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała zwiększone w porównaniu z placebo ryzyko zachowań samobójczych u pacjentów w wieku poniżej 25 lat stosujących leki przeciwdepresyjne.

Leczenie pacjentów, w szczególności tych z grupy wysokiego ryzyka, powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza, głównie w początkowym etapie leczenia i po zmianie stosowanej dawki. Pacjenci (i ich opiekunowie) powinni być powiadomieni o potrzebie monitorowania występowania pogorszenia stanu klinicznego, występowania prób lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu i konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli pojawią się takie objawy.

U osób z zaburzeniami dwubiegunowymi może wystąpić przesunięcie stanu w kierunku fazy maniakalnej. Jeśli pacjent wejdzie w fazę maniakalną, należy przerwać stosowanie amitryptyliny.

Jak opisano dla innych leków psychotropowych, amitryptylina może wpływać na stężenie insuliny i glukozy we krwi, co wymaga korekty leczenia przeciwcukrzycowego u pacjentów chorujących na cukrzycę. Ponadto sama depresja może wpływać na równowagę poziomu glukozy pacjenta.

Zgłaszano występowanie wysokiej gorączki podczas podawania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych z lekami przeciwocholinergicznymi lub neuroleptycznymi, zwłaszcza w czasie upałów.

Po długotrwałym podawaniu nagle przerwanie leczenia może spowodować objawy odstawienia, takie jak ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość.

Amitryptylinę należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów otrzymujących SSRI (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Brak długoterminowych danych odnośnie bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, dotyczących wzrostu, dojrzewania oraz rozwoju poznawczego i rozwoju zachowania (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwy wpływ amitryptyliny na inne produkty lecznicze

Przeciwwskazane leczenie skojarzone

Inhibitory MAO (nieselektywne i selektywne A (moklobemid) i B (selegilina)) - ryzyko „zespołu serotoninowego” (patrz punkt 4.3).

Niezalecane leczenie skojarzone

Leki sympatykomimetyczne: Amitryptylina może nasilać działanie na układ krążenia adrenaliny, efedryny, izoprenaliny, noradrenaliny, fenylefryny i fenylopropanolaminy (np. wchodzących w skład środków do znieczulenia miejscowego i ogólnego oraz środków obkurczających do nosa).

Blokery neuronów adrenergicznych: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą przeciwdziałać przeciwnadciśnieniowym działaniom ośrodkowo działających leków przeciwnadciśnieniowych, takich jak guanetydyna, betanidyna, rezerpina, klonidyna i metyldopa. Podczas leczenia trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi zaleca się przegląd wszystkich leków przeciwnadciśnieniowych.

Leki przeciwcholinergiczne: Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne mogą nasilać działanie tych leków na oko, ośrodkowy układ nerwowy, jelita i pęcherz moczowy. Należy unikać jednoczesnego stosowania z powodu zwiększonego ryzyka porażennej niedrożności jelita, wysokiej gorączki itp.

Leki wydłużające odstęp QT, w tym leki przeciwaritmiczne, takie jak chinidyna, leki przeciwhistaminowe astemizol i terfenadyna, niektóre leki przeciwpyszotyczne (zwłaszcza pimozyd i sertindol), cyzapryd, halofantryna i sotalol, mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia arytmii komorowych podczas przyjmowania z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i metadonu ze względu na możliwość działania addycyjnego na odstęp QT i zwiększone ryzyko poważnych działań na układ krążenia.

Ostrożność jest zalecana również w razie jednoczesnego stosowania amitryptyliny i leków moczopędnych wywołujących hipokaliemię (np. furosemidu).

Tiorydazyna: Należy unikać jednoczesnego podawania amitryptyliny i tiorydazyny (substrat CYP2D6) ze względu na hamowanie metabolizmu tiorydazyny i w następstwie zwiększone ryzyko działań niepożądanych dotyczących serca.

Tramadol: Jednoczesne stosowanie tramadolu (substrat CYP2D6) i trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), takich jak amitryptylina, zwiększa ryzyko wystąpienia napadów drgawek i zespołu serotoninowego. Ponadto takie skojarzenie może hamować metabolizm tramadolu do aktywnego metabolitu i tym samym zwiększać stężenie tramadolu, ewentualnie powodując toksyczność opioidów.

Leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol i terbinafina, zwiększają stężenie leków trójpierścieniowych w surowicy i towarzyszącą toksyczność. Występowały omdlenia i torsade de pointes.

Leczenie skojarzone wymagające środków ostrożności

Środki działające hamująco na OUN: Amitryptylina może nasilać działanie uspokajające alkoholu, barbituranów i innych środków działających hamująco na OUN.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na amitryptylinę

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD), w tym amitryptylina, są metabolizowane głównie przez izoenzymy CYP2D6 i CYP2C19 cytochromu wątrobowego P450, które są polimorficzne w populacji. Inne izoenzymy biorące udział w metabolizmie amitryptylina to CYP3A4, CYP1A2 i CYP2C9.

Inhibitory CYP2D6: Izoenzym CYP2D6 może być hamowany przez różne leki, np. neuroleptyki, inhibitory wychwyty zwrotnego serotonininy, beta blokery i leki przeciwaritmiczne. Przykłady silnych inhibitorów CYP2D6 obejmują bupropion, fluoksetynę, paroksetynę i chinidynę. Leki te mogą powodować znaczne zmniejszenie metabolizmu TLPD i wyraźne zwiększenie stężenia w osoczu. Należy rozważyć monitorowanie stężenia TLPD w osoczu, jeśli TLPD ma być jednocześnie podawany z innym lekiem, który jest inhibitorem CYP2D6. Może być konieczne dostosowanie dawki amitryptyliny (patrz punkt 4.2).

Inne inhibitory cytochromu P450: Cymetydyna, metylfenidat i blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil) mogą zwiększać stężenie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w osoczu i towarzyszącą toksyczność. Obserwowano zwiększenie stężenia amitryptyliny i nortryptyliny w surowicy przez leki przeciwgrzybicze, takie jak flukonazol (inhibitor CYP2C9) i terbinafina (inhibitor CYP2C6).

Izoenzymy CYP3A4 i CYP1A2 metabolizują amitryptylinę w mniejszym stopniu. Jednak wykazano, że fluwoksamina (silny inhibitor CYP1A2) zwiększa stężenie amitryptyliny w osoczu. Należy unikać takiego skojarzenia. Podczas jednoczesnego stosowania amitryptyliny i silnych inhibitorów CYP3A4, takich jak ketokonazol, itrakonazol i rytonawir, można spodziewać się klinicznie istotnych interakcji.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne i neuroleptyki wzajemnie hamują swój metabolizm. Może to prowadzić do obniżenia progu drgawkowego i napadów drgawek. Może być konieczne dostosowanie dawkowania tych leków.

*Induktory cytochromu P450: Doustne środki antykoncepcyjne, ryfampicyna, fenytoina, barbiturany, karbamazepina i ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) mogą zwiększać metabolizm trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i prowadzić do mniejszego stężenia trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych w osoczu i zmniejszonej odpowiedzi przeciwdepresyjnej.*

W obecności etanolu zwiększone było stężenie wolnej amitryptyliny w osoczu i stężenie nortryptyliny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dla amitryptyliny dostępne są tylko ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Amitryptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Podczas długotrwałego stosowania i po podawaniu w końcowych tygodniach ciąży u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia. Mogą one obejmować drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie i głośny płacz i ewentualnie objawy przeciwocholinergiczne (zatrzymanie moczu, zaparcia).

Karmienie piersią

Amitryptylina i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego (odpowiadając 0,6%-1% dawki przyjętej przez matkę). Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie tego produktu leczniczego, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Amitryptylina zmniejszała wskaźnik ciąż u szczurów (patrz punkt 5.3). Brak dostępnych danych dotyczących wpływu amitryptyliny na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amitryptylina jest lekiem uspokajającym.

U pacjentów, którym przepisano leki psychotropowe, można spodziewać się wystąpienia pewnych zaburzeń ogólnej uwagi i koncentracji. Należy ich zatem poinformować o możliwości upośledzenia zdolności prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Te działania niepożądane mogą być nasilone przez jednoczesne spożycie alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Amitryptylina może wywoływać działania niepożądane podobne do innych trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych. Niektóre z poniżej wymienionych działań niepożądanych, np. ból głowy, drżenie, zaburzenia uwagi, zaparcia i mniejsze libido, mogą być również objawami depresji i zazwyczaj ulegają osłabieniu wraz z poprawą stanu depresyjnego.

Na liście poniżej zastosowano następującą konwencję:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA / Działanie niepożądane;

Bardzo często (>1/10);

Często (>1/100, <1/10);

Niezbyt często (>1/1 000, <1/100);

Rzadko (>1/10 000, <1/1,000);

Bardzo rzadko (<1/10 000).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Zahamowanie czynności szpiku kostnego, agranulocytoza, leukopenia, eozynofilia, małopłytkowość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Zmniejszone łaknienie.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Nieznana	Anoreksja, wahania poziomu cukru we krwi
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Agresja
	Często	Stan splątania, zmniejszone libido, niepokój.
	Niezbyt często	Hipomania, mania, lęk, bezsenność, koszmary nocne
	Rzadko	Majaczenie (u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (u pacjentów ze schizofrenią) myśli lub zachowania samobójcze*
	Nieznana	Paranoja
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyszatria).
	Często	Zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja.
	Niezbyt często	Drgawki.
	Bardzo rzadko	Akatzja, polineuropatia
	Nieznana	Zaburzenia pozapiramidowe
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zaburzenia akomodacji.
	Często	Rozszerzenie źrenic
	Bardzo rzadko	Ostra jaskra
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szumy uszne.
Zaburzenia serca	Bardzo często	Kołatanie serca, tachykardia
	Często	Blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa.
	Niezbyt często	Zapaść krążeniowa, pogorszenie się niewydolności serca
	Rzadko	Arytmia.
	Bardzo rzadko	Kardiomiopatie, zaburzenia rytmu serca typu <i>torsade de pointes</i>
	Nieznana	Zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo często	Niedociśnienie ortostatyczne.
	Niezbyt często	Nadciśnienie tętnicze
	Nieznana	Hipertermia
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Zatkany nos
	Bardzo rzadko	Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i odpowiednio tkanki płucnej (zapalenie pęcherzyków płucnych, Zespół Löfflera).
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Suchość jamy ustnej, zaparcia, nudności.
	Niezbyt często	Biegunka, wymioty, obrzęk języka.
	Rzadko	Powiększenie gruczołów ślinowych, porażenna niedrożność jelita.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	Żółtaczka.
	Niezbyt często	Zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).
	Nieznana	Zapalenie wątroby.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Nadmierna potliwość.
	Niezbyt często	Wysypka, pokrzywka, obrzęk twarzy.
	Rzadko	Łysienie, reakcja nadwrażliwości na światło.
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Często	Zaburzenia mikcji.
	Niezbyt często	Zatrzymanie moczu.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Często	Zaburzenia erekcji
	Niezbyt często	Mleкотok
	Rzadko	Ginekomastia.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie, odczuwanie pragnienia.
	Rzadko	Gorączka.
	Nieznane	Reakcja w miejscu podania
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Zwiększenie masy ciała.
	Często	Nieprawidłowości EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia.
	Niezbyt często	Zwiększenie ciśnienia śródgałkowego.
	Rzadko	Zmniejszenie masy ciała. Nieprawidłowości wyników badań czynności wątroby, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności aminotransferaz.

*Zgłaszano przypadki myśli lub zachowań samobójczych podczas leczenia lub zaraz po zakończeniu leczenia amitryptyliną (patrz punkt 4.4).

Badania epidemiologiczne, przeprowadzone głównie z udziałem pacjentów w wieku 50 lat i starszych, wykazały zwiększone ryzyko złamań kości u pacjentów leczonych SSRI i TLPD. Mechanizm, który prowadzi do zwiększenia tego ryzyka jest nieznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przeciwcholinergiczne: Rozszerzenie źrenic, tachykardia, zatrzymanie moczu, suchość błon śluzowych, zmniejszenie ruchów perystaltycznych jelit. Drgawki, gorączka. Nagłe wystąpienie depresji OUN. Obniżona świadomość postępująca w śpiączkę. Depresja oddechowa.

Objawy kardiologiczne: Arytmie (tachyarytmie komorowe, torsade de pointes, migotanie komór). Zapis EKG charakterystycznie wykazywał wydłużony odstęp PR, poszerzenie zespołu QRS, wydłużenie odstępu QT, spłaszczenie lub inwersję załamka T, obniżenie odcinka ST i różne stopnie bloku serca postępującego do zatrzymania akcji serca. Poszerzenie zespołu QRS zazwyczaj dobrze koreluje ze stopniem toksyczności po ostrym przedawkowaniu. Niewydolność serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs kardiogeny. Kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Skutki przedawkowania będą nasilone przez jednoczesne spożycie alkoholu i innych leków psychotropowych. Istnieje znaczna zmienność osobnicza w zakresie odpowiedzi na przedawkowanie. Dzieci są szczególnie podatne na kardiotoxyczność i napady drgawek.

Podczas przebudzenia ewentualnie ponownie splątanie, niepokój i omamy oraz ataksja.

Leczenie

1. Przyjęcie do szpitala (oddział intensywnej opieki medycznej), jeśli wymagane. Leczenie jest objawowe i wspomagające.
2. Ocena i leczenie dróg oddechowych, oddychania i krążenia zgodnie z potrzebą. Zapewnienie dostępu iv. Dokładne monitorowanie, nawet w pozornie niepowikłanych przypadkach.
3. Badanie w kierunku cech klinicznych. Kontrola mocznika i elektrolitów— obserwacja w kierunku niskiego stężenia potasu i monitorowanie ilości moczu wydalonego w jednostce czasu. Kontrola gazometrii krwi tętniczej—obserwacja w kierunku kwasicy. Wykonanie elektrokardiogramu—obserwacja w kierunku QRS>0,16 sekund
4. Nie należy podawać flumazenilu w celu odwrócenia toksyczności benzodiazepin w przypadku łącznego przedawkowania kilku preparatów.
5. Drożność dróg oddechowych należy utrzymywać poprzez intubację w razie potrzeby. Leczenie respiratorem zaleca się w celu zapobiegnięcia ewentualnemu zatrzymaniu czynności oddechowej. Ciągłe monitorowanie EKG czynności serca przez 3-5 dni. Leczenie w następujących przypadkach będzie podejmowane na podstawie indywidualnej oceny przypadku:
 - Szerokie odstępys QRS, niewydolność serca i komorowe zaburzenia rytmu serca
 - Niewydolność krążenia
 - Hipertermia
 - Konwulsje
 - Kwasica metaboliczna
6. Niepokój i drgawki można leczyć diazepamem.
7. Pacjentów z objawami przedmiotowymi toksyczności należy monitorować przez minimum 12 godzin.
8. Monitorowanie rhabdmiolizy jeśli pacjent pozostaje nieprzytomny od dłuższego czasu.
9. Ponieważ przedawkowanie jest często zamierzone, pacjenci mogą podejmować kolejne próby samobójcze podczas rekonwalescencji. Zgony z przedawkowania zamierzonego lub przypadkowego zdarzały się w tej klasie leków.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna

Leki przeciwdepresyjne - nieselektywny inhibitor wychwyty zwrotnego monoamin (trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny)
Kod ATC: N 06 AA 09

Mechanizm działania

Amitriptylina jest trójpierścieniowym lekiem przeciwdepresyjnym i lekiem przeciwbólowym. Wykazuje wyraźne właściwości przeciwoholinergiczne i uspokajające. Zapobiega wychwyty zwrotnemu i tym samym inaktywacji noradrenaliny i serotoniny w zakończeniach nerwowych. Zapobieganie wychwyty zwrotnemu tych neuroprzekaźników monoaminowych nasila ich działanie w mózgu. Wydaje się to wiązać z działaniem przeciwdepresyjnym. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne wykazują w różnym stopniu powinowactwo do receptorów muskarynowych i histaminowych H1.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny (w postaci roztworu do wstrzykiwań) we wskazaniu duże zaburzenia depresyjne.

Działanie przeciwdepresyjne po podaniu dożylnym/domięśniowym zazwyczaj występuje po 2 - 4 tygodniach, działanie uspokajające nie jest opóźnione.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu dożylnym, w wyniku ominięcia metabolizmu pierwszego przejścia w wątrobie, lek osiąga bardzo szybko i całkowicie maksymalne stężenie w osoczu z szybkim dwufazowym spadkiem, co odzwierciedla powstanie równowagi dystrybucji między kompartmentami tkankowym, obwodowym i centralnym.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji (V_d)_β, szacowana po podaniu dożylnym, wynosi 1221±280 l; zakres 769-1702 l (16±3 l/kg).

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 95%.

Amitryptylina i główny metabolit - nortryptylina przenikają przez barierę łożyskową.

U kobiet karmiących piersią amitryptylina i nortryptylina są wydzielane w małych ilościach do mleka ludzkiego. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w surowicy u kobiet wynosi około 1:1. Szacowane dobowe narażenie niemowlęcia (na amitryptylinę + nortryptylinę) wynosi średnio 2% odpowiednich, związanych z masą ciała dawek amitryptyliny stosowanych u matki (w mg/kg) (patrz punkt 4.6).

Metabolizm

In vitro metabolizm amitryptyliny odbywa się głównie poprzez demetylację (CYP2C19, CYP3A) i hydroksylację (CYP2D6), a następnie wiązanie z kwasem glukuronowym. Innymi zaangażowanymi izoenzymami są CYP1A2 i CYP2C9. Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu. Głównym aktywnym metabolitem jest amina drugorzędowa, nortryptylina.

Nortryptylina jest silniejszym inhibitorem wychwytu noradrenaliny niż serotoniny, podczas gdy amitryptylina hamuje w takim samym stopniu ponowny wychwyt noradrenaliny jak i serotoniny. Inne metabolity, takie jak cis- i trans-10-hydroksyaminotryptylina oraz cis- i trans-10-hydroksynortryptylina, mają taki sam profil jak nortryptylina, ale są znacznie słabsze. Demetylonortryptylina i N-tlenek amitryptyliny są obecne w osoczu tylko w bardzo małych ilościach. Ten ostatni jest prawie nieaktywny. Wszystkie metabolity wykazują mniejszą aktywność przeciwocholinergiczną niż amitryptylina i nortryptylina. W osoczu ilość całkowitej 10-hydroksynortryptyliny dominuje, ale większość metabolitów jest związana.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza po podaniu dożylnym 40-60 mg amitryptyliny chlorowodoru wynosił 10,1-27,8 h, a po podaniu 15 mg wynosił 15,5-19,5 h. U pacjentów w podeszłym wieku okres półtrwania jest wydłużony.

Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl_s) wynosi 51,5 ±13,8 l/h, zakres 25,6-71,8 l/h.

Okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$)_β amitryptyliny po podaniu doustnym wynosi około 25 godzin (24,65±6,31 godzin; zakres 16,49-40,36 godzin). Średni klirens ogólnoustrojowy (Cl_s) wynosi 39,24±10,18 l/h, zakres 24,53-53,73 l/h.

Wydalanie następuje głównie z moczem. Eliminacja niezmienionej amitryptyliny przez nerki jest nieznaczna (około 2%).

Stężenie amitryptyliny + nortryptyliny w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane w ciągu tygodnia u większości pacjentów, a w stanie stacjonarnym stężenie w osoczu obejmuje w przybliżeniu równe części amitryptyliny i nortryptyliny przez całą dobę po leczeniu konwencjonalnymi tabletkami 3 razy na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku wykazano dłuższe okresy półtrwania z powodu wolniejszego metabolizmu.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mogą zmniejszać wydalanie przez wątrobę, prowadząc do większego stężenia w osoczu, i należy zachować ostrożność podczas podawania tym pacjentom (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

Niewydolność nerek nie ma wpływu na kinetykę.

Polimorfizm

Metabolizm podlega polimorfizmowi genetycznemu (CYP2D6 i CYP2C19) (patrz punkt 4.2).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Stężenie amitryptyliny i nortryptyliny w osoczu zmieniają się bardzo znacznie międzysobniczo i nie określono prostej korelacji z odpowiedzią terapeutyczną.

Stężenie terapeutyczne w osoczu w dużej depresji wynosi około 80-200 ng/ml ($\approx$ 280-700 nmol/l) (dla amitryptyliny + nortryptyliny). Stężenie powyżej 300-400 ng/ml jest powiązane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń przewodzenia serca pod względem zespołu długiego QRS lub bloku przedsionkowo-komorowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amitryptylina hamowała kanały jonowe, które są odpowiedzialne za repolaryzację serca (kanały hERG), w górnym mikromolarnym zakresie stężenia terapeutycznego w osoczu. Dlatego amitryptylina może zwiększać ryzyko arytmii serca (patrz punkt 4.4).

Potencjał genotoksyczny amitryptyliny oceniano w różnych badaniach *in vitro* i *in vivo*. Chociaż wyniki tych badań były częściowo sprzeczne, nie można wykluczyć zwłaszcza możliwości wywoływania aberracji chromosomowych. Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości.

W badaniach dotyczących wpływu na rozrodczość nie obserwowano działania teratogennego u myszy, szczurów ani królików w przypadku doustnego podawania amitryptyliny w dawkach 2-40 mg/kg/dobę (maksymalnie 13-krotność maksymalnej zalecanej dawki amitryptyliny u ludzi, wynoszącej 150 mg/dobę lub 3 mg/kg/dobę dla pacjenta o masie ciała 50 kg). Jednak dane z piśmiennictwa sugerowały ryzyko wad rozwojowych i opóźnień kostnienia u myszy, chomików, szczurów i królików przy 9-33-krotności maksymalnej zalecanej dawki. Istniał możliwy związek z wpływem na płodność u szczurów, czyli mniejszy wskaźnik ciąży. Przyczyna wpływu na płodność jest nieznana.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

Pudełko tekturowe/Etykieta

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

<[Saroten i nazwy produktów związanych 10 mg tabletki powlekane; Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg tabletki powlekane; Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde; Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde; Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane] Amitryptylina>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, Saroten i nazwy produktów związanych 2 ml, 50 mg roztwór do wstrzykiwań] Amitryptyliny chlorowodorek>

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBTANCJI CZYNNYCH)

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
--

Blistry

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

<[Saroten i nazwy produktów związanych 10 mg tabletki powlekane; Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg tabletki powlekane; Saroten i nazwy produktów związanych 25 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde; Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde; Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane] Amitrypylina>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu] Amitryptyliny chlorowodorek>

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczęblu krajowym]

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

AMPUŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

Amitryptyliny chlorowodorek

2. SPOSÓB PODAWANIA

Roztwór do infuzji iv. i wstrzyknięć im.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2 ml

6. INNE

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Saroten i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Amitryptylina

Saroten i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde

Amitryptylina

Saroten i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 75 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

Amitryptyliny chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek X i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X
3. Jak przyjmować lek X
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek X
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek X i w jakim celu się go stosuje

X należy do grupy leków znanych jako trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Lek ten stosuje się:

- w leczeniu depresji u dorosłych (duże zaburzenia depresyjne)
- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy u dorosłych
- w profilaktyce migreny u dorosłych
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i powyżej, tylko w przypadku wykluczenia organicznych przyczyn, takich jak rozszczep kręgosłupa i choroby pokrewne oraz gdy brak odpowiedzi na inne terapie nefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwnadciśnieniowe i desmopresynę. Lek X może przepisywać tylko lekarz specjalista w zakresie leczenia utrzymującego się moczenia nocnego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X

Kiedy nie przyjmować leku X:

- jeśli pacjent ma uczulenie na amitryptylinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta wystąpił niedawno atak serca (zawał mięśnia sercowego)
- jeśli u pacjenta występują problemy z sercem, takie jak zaburzenia rytmu serca stwierdzone w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), blok serca lub choroba wieńcowa serca
- jeśli pacjent przyjmuje leki zwane inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitory MAO)
- jeśli pacjent przyjmował inhibitory MAO w ciągu ostatnich 14 dni
- jeśli pacjent przyjął dzień wcześniej moklobemid
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem X, konieczne jest przerwanie przyjmowania tego leku i odczekanie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO.

Leku tego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku X należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Po otrzymaniu dużej dawki amitryptyliny mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca i niedociśnienie. Może to się również zdarzyć po zwykle stosowanych dawkach u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca.

Zespół długiego QT

Podczas stosowania leku X zgłaszano problem dotyczący serca, określany jako zespół długiego QT (widoczny w zapisie elektrokardiograficznym, EKG) oraz zaburzenia rytmu serca (szybkie lub nieregularne bicie serca). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjenta dotyczą niżej opisane stany lub sytuacje:

- spowolniona czynność serca,
- aktualnie lub w przeszłości - serce nie jest w stanie pompować krwi w organizmie w takim stopniu, w jakim powinno (stan nazywany niewydolnością serca),
- przyjmowanie leków, które mogą wywoływać zaburzenia czynności serca lub
- występowanie zaburzeń powodujących we krwi małe stężenia potasu lub magnezu albo duże stężenie potasu,
- zaplanowany zabieg chirurgiczny, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia amitryptyliną przed podaniem leków znieczulających. W przypadku nagłej konieczności przeprowadzenia zabiegu konieczne jest poinformowanie lekarza anestezjologa o leczeniu amitryptyliną,
- nadczynność tarczycy lub przyjmowanie leków na tarczycę.

Myśli samobójcze lub nasilenie depresji lub zaburzeń lękowych

Pacjenci, u których występuje depresja i (lub) zaburzenia lękowe, mogą czasami mieć myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. Mogą się one nasilić po rozpoczęciu przyjmowania leków przeciwdepresyjnych, ponieważ musi upłynąć trochę czasu, zazwyczaj dwa tygodnie lub dłużej, zanim leki zaczną działać.

Myśli te są bardziej prawdopodobne:

- jeśli u pacjenta wcześniej pojawiały się myśli o samobójstwie lub samookaleczeniu.
- jeśli pacjent jest młodym dorosłym. Dane z badań klinicznych wskazały na zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) z zaburzeniami psychicznymi, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi.

W razie wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub przyjaciela o swym stanie depresyjnym lub lękowym i poproszenie o przeczytanie tej ulotki. Pacjent może prosić ich o informowanie go, jeśli zauważą, że depresja lub lęk nasiliły się lub wystąpiły niepokojące zmiany w zachowaniu.

Epizody manii

Niektórzy pacjenci z chorobą dwubiegunową mogą wejść w fazę maniakalną. Charakteryzuje się ona natłokiem szybko zmieniających się pomysłów, przesadną wesołością i wzmożoną aktywnością fizyczną. W takich przypadkach ważne jest skontaktowanie się z lekarzem, który prawdopodobnie zmieni pacjentowi lek.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek problemy zdrowotne, zwłaszcza

- jaskra zamkniętego kąta (utrata wzroku spowodowana nieprawidłowo wysokim ciśnieniem w oku)
- padaczka, drgawki lub napady w wywiadzie
- trudności z oddawaniem moczu
- powiększona prostata
- choroba tarczycy
- choroba afektywna dwubiegunowa
- schizofrenia
- poważna choroba wątroby
- poważna choroba serca
- zwężenie odźwiernika (zwężenie ujścia żołądka) i porażenna niedrożność jelit (zablokowane jelita)
- cukrzyca, ponieważ może być konieczne dostosowanie leku przeciwcukrzycowego.

Jeśli pacjent stosuje leki przeciwdepresyjne, takie jak SSRI (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny), lekarz może rozważyć zmianę dawki leku (patrz również punkt 2 Lek X a inne leki i punkt 3)

U osób w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie niektórych działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy przy wstawaniu, z powodu niskiego ciśnienia krwi (patrz również punkt 4: Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Depresja, ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy i migreny

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat do leczenia tych chorób, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Moczenie nocne

- Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.
- Leków tych nie należy przyjmować razem z lekiem przeciwcholinergicznym (patrz również punkt 2 Lek X a inne leki).
- Myśli i zachowania samobójcze mogą wystąpić również na początku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi innych zaburzeń, niż depresja. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z moczeniem nocnym należy przestrzegać takich samych środków ostrożności, jak podczas leczenia pacjentów z depresją.

Lek X a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie innych leków, czego skutkiem bywają czasami poważne działania niepożądane.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, takich jak:

- inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), np. fenelzyna, iproniazyd, izokarboksazyd, nialamid lub tranilcypromina (stosowane w leczeniu depresji) lub selegilina (stosowana w leczeniu

choroby Parkinsona). Leków tych nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem X (patrz punkt 2 Kiedy nie przyjmować leku X)

- adrenalina, efedryna, izoprenalina, noradrenalina, fenylefryna i fenylopropanoloamina (mogą być obecne w lekach na kaszel lub przeziębienie i w niektórych lekach znieczulających)
- leki do leczenia wysokiego ciśnienia krwi, na przykład blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil), guanetydyna, betanidyna, klonidyna, rezerpina i metyldopa
- leki przeciwocholinergiczne, takie jak niektóre leki do leczenia choroby Parkinsona i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. atropina, hioscyamina)
- tiorydazyna (stosowana w leczeniu schizofrenii)
- tramadol (lek przeciwbólowy)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. flukonazol, terbinafina, ketokonazol i itrakonazol)
- leki uspokajające (np. babilurany)
- leki przeciwdepresyjne (np. SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina) i bupropion)
- leki na niektóre choroby serca (np. beta blokery i leki przeciwarystmiczne)
- cymetydyna (stosowana w leczeniu wrzodów żołądka)
- metylfenidat (stosowany w leczeniu ADHD)
- rytonawir (stosowany w leczeniu HIV)
- doustne środki antykoncepcyjne
- ryfampicyna (do leczenia infekcji)
- fenytoina i karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki)
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – lek roślinny stosowany w depresji
- leki stosowane w leczeniu tarczycy

Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował ostatnio lek wpływający na rytm pracy serca, np.:

- leki do leczenia nieregularnego bicia serca (np. chinidyna i sotalol)
- astemizol i terfenadyna (stosowane w leczeniu alergii i kataru siennego)
- leki stosowane w leczeniu niektórych chorób psychicznych (np. pimozyd i sertindol)
- cyzapryd (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów niestrawności)
- halofantryn (stosowany w leczeniu malarii)
- metadon (stosowany w leczeniu bólu i do detoksykacji)
- leki moczopędne (zwiększające ilość wytwarzanego moczu, np. furosemid)

Jeśli pacjent ma zaplanowany zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym, powinien powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu tego leku.

Podobnie należy powiedzieć lekarzowi dentyście o przyjmowaniu tego leku, jeśli pacjent ma otrzymać lek do znieczulenia miejscowego.

X z alkoholem

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia tym lekiem, ponieważ może to nasilić działanie uspokajające.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Amitriptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. Jeśli pacjentka przyjmowała ten lek podczas ostatniej fazy ciąży, u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia, takie jak drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie, głośny płacz, zatrzymanie moczu i zaparcia.

Lekarz doradzi, czy należy rozpocząć/kontynuować/przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie tego leku, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować ospałość i zawroty głowy, szczególnie na początku leczenia. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

<[Saroten i nazwy produktów związanych kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]

Lek X zawiera sacharozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.>

3. Jak przyjmować lek X

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się lekarza.

Nie wszystkie schematy dawkowania można uzyskać stosując każdą postać/moc produktu. Należy dobrać odpowiednią postać/dawkę leku dla dawki początkowej i każdego kolejnego zwiększania dawki.

Depresja

Dorośli

Zalecana dawka początkowa to 50 mg wieczorem. W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę do 150 mg wieczorem.

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]
Tabletka leku Saroten ma dwie linie podziału i dlatego można ją podzielić na trzy części. Z tego względu dawkowanie można zwiększać w porcjach po 25 mg amitryptyliny chlorowodorku. Niepotrzebne w danym momencie części tabletki można przechowywać w pojemniku na tabletki (pod przesuwным zamknięciem) do następnego podania.>

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i pacjenci z chorobą układu krążenia

Zalecana dawka początkowa to 25 mg wieczorem. W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może zwiększyć dawkę do 100 mg.

Jeśli pacjent otrzymuje dawki w zakresie 100 -150 mg wieczorem, mogą być konieczne częstsze kontrole lekarskie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w leczeniu depresji. Dalsze informacje, patrz punkt 2.

Ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy i migreny

Lekarz dostosuje lek zgodnie z objawami i odpowiedzią pacjenta na leczenie.

Dorośli

Lekarz najprawdopodobniej wybierze rozpoczęcie leczenia od leku Saroten w postaci tabletek powlekanych zanim zastosuje lek X.

Zalecana dawka początkowa to 10 – 25 mg wieczorem. Zalecane dawki to 25-75 mg wieczorem.

W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę. Jeśli pacjent przyjmuje powyżej 100 mg amitryptyliny na dobę, lekarz może zalecić częstsze wizyty kontrolne.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i pacjenci z chorobą układu krążenia

Początkowa dawka to 10 - 25 mg wieczorem. W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę.

Jeśli pacjent otrzymuje dawki powyżej 75 mg, mogą być konieczne częstsze kontrole przez lekarza.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w leczeniu bólu neuropatycznego, profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy i profilaktyce migreny. Dalsze informacje, patrz punkt 2.

Moczenie nocne

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecane dawki dla dzieci:

- w wieku poniżej 6 lat: patrz punkt 2 Kiedy nie przyjmować leku X
- w wieku od 6 do 10 lat: 10 – 20 mg. Należy zastosować najbardziej odpowiednią postać dawkowania dla tej grupy wiekowej.
- w wieku 11 lat i starszych: 25 – 50 mg.

Dawki należy zwiększać stopniowo.

Lek ten należy przyjmować 1-1½ godziny przed snem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykona badanie EKG serca pacjenta, aby sprawdzić, czy nie występują objawy nieprawidłowego bicia serca.

Lekarz przeprowadzi ponowną ocenę leczenia po 3 miesiącach i w razie potrzeby wykona nowe badanie EKG.

Nie przerywać leczenia bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Pacjenci z grup specjalnego ryzyka

Pacjenci z chorobami wątroby lub osoby znane jako „osoby o wolnym metabolizmie” zazwyczaj otrzymują mniejsze dawki.

Lekarz może pobrać próbki krwi w celu oznaczenia stężenia amitryptyliny we krwi (patrz również punkt 2).

Jak i kiedy przyjmować lek X

Lek ten należy przyjmować każdego wieczoru, jako pojedynczą dawkę dobową.

Lek ten można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

<[Saroten i nazwy produktów związanych kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]

Kapsułki należy połykać, popijając wodą.

Jeśli pacjent ma trudności z połykaniem kapsułek, można je otworzyć i wysypać peletki np. do jogurtu lub zimnego napoju. Nie należy żuć peletek.>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]

Linia podziału ułatwia przełamanie tabletki o przedłużonym uwalnianiu na 3 równe dawki.

Niepotrzebne w danym momencie części tabletki można przechowywać w pojemniku na tabletki.

Lek X można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, niezależnie od posiłków.>

Czas trwania leczenia

Nie należy zmieniać dawki leku ani przerywać przyjmowania leku bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Depresja

Jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu depresji, może potrwać kilka tygodni, zanim pacjent odczuje poprawę.

W leczeniu depresji czas trwania leczenia jest indywidualny i zazwyczaj wynosi co najmniej 6 miesięcy. Decyzję o czasie trwania leczenia podejmuje lekarz.

Należy kontynuować przyjmowanie tego leku przez czas zalecany przez lekarza.

Choroba może utrzymywać się przez długi czas. Jeśli pacjent przerwie leczenie zbyt szybko, objawy mogą powrócić.

Ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy i migreny

Może potrwać kilka tygodni, zanim pacjent odczuje zmniejszenie bólu.

Należy porozmawiać z lekarzem o czasie trwania leczenia i kontynuować przyjmowanie tego leku tak długo, jak zaleci lekarz.

Moczenie nocne

Lekarz oceni, czy po 3 miesiącach leczenie ma być kontynuowane.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku X

Natychmiast skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala. Należy tak postąpić, nawet jeśli nie pojawią się objawy dyskomfortu lub zatrucia. Idąc do lekarza, należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Objawy przedawkowania to:

- rozszerzone źrenice
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- trudności z oddawaniem moczu
- suchość jamy ustnej i języka
- niedrożność jelit
- napady drgawkowe
- gorączka
- niepokój
- splątanie
- omamy
- niekontrolowane ruchy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, słabe tętno, bledność
- trudności z oddychaniem
- zasinienie skóry
- spowolniona częstość akcji serca
- senność
- utrata przytomności
- śpiączka
- różne objawy dotyczące serca, takie jak blok serca, niewydolność serca, niedociśnienie, wstrząs kardiogeny, kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Pominięcie przyjęcia leku X

Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku X

Lekarz zdecyduje, kiedy i w jaki sposób przerwać leczenie, aby uniknąć nieprzyjemnych objawów, które mogą wystąpić po nagłym odstawieniu leku (np. ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy niezwłocznie udać się do lekarza:

- Napady przerywanego niewyraźnego widzenia, widzenia tęczowego i ból oka.
Nie wolno kontynuować leczenia tym lekiem bez niezwłocznego zbadania oczu. Stan taki może być objawem ostrej jaskry. Bardzo rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 000 osób.
- Problem z sercem zwany „zespołem długiego QT” (co jest widoczne w zapisie elektrokardiograficznym, EKG). Częste działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób

Zaparcia, wzdęty brzuch, gorączka i wymioty.

Objawy te mogą być spowodowane porażeniem części jelita. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.

- Zażółcenie skóry lub gałek ocznych (żółtaczka).
Lek może wpływać na wątrobę. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Siniaki, krwawienie, bladość lub uporczywy ból gardła i gorączka.
Objawy te mogą być pierwszymi oznakami wpływu na szpik i krew.
Wpływ na krew może polegać na zmniejszeniu liczby czerwonych krwinek (które transportują tlen w organizmie), białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje) i płytek (które pomagają w krzepnięciu). Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Myśli lub zachowania samobójcze. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.

Poniżej wymienione działania niepożądane zgłaszano z następującą częstością:

Bardzo często: może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób

- senność/ospałość
- drżenie rąk lub innych części ciała
- zawroty głowy
- ból głowy
- nieregularne, silne lub szybkie bicie serca
- zawroty głowy po wstaniu z powodu niskiego ciśnienia krwi (niedociśnienie ortostatyczne)
- suchość w ustach
- zaparcia
- nudności
- nadmierne pocenie się
- zwiększenie masy ciała.
- niewyraźna lub wolna mowa
- agresja
- zatłakany nos.

Często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób

- splątanie
- zaburzenia seksualne (zmniejszony popęd płciowy, problemy ze wzwozem)
- zaburzenia uwagi
- zmiany smaku
- drętwienie lub mrowienie w rękach lub nogach

- zaburzenia koordynacji
- rozszerzone źrenice
- blok serca
- zmęczenie
- niskie stężenie sodu we krwi
- niepokój
- zaburzenia układu moczowego
- odczuwanie pragnienia.

Niezbýt często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób

- podekscytowanie, lęk, trudności ze snem, koszmary senne
- drgawki
- szумы w uszach
- podwyższone ciśnienie krwi
- biegunka, wymioty
- wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk twarzy i języka
- trudności z oddawaniem moczu
- zwiększona produkcja mleka lub wypływ mleka bez karmienia piersią
- zwiększone ciśnienie w gałce ocznej
- pogorszenia się stanu klinicznego pacjenta
- pogorszenie się niewydolności serca
- zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).

Rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- zmniejszenie apetytu
- majaczenie (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (zwłaszcza u pacjentów ze schizofrenią)
- zaburzenia rytmu serca lub wzorca tętna
- obrzęk ślinianek
- wypadanie włosów
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne
- powiększenie piersi u mężczyzn
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Bardzo rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 000 osób

- choroba mięśnia sercowego
- uczucie wewnętrznego niepokoju z towarzyszącą potrzebą ciągłego ruchu
- zaburzenia nerwów obwodowych
- nagłe zwiększenie ciśnienia w oku
- szczególnie rodzaj nieregularnego rytmu serca (zwany *torsade de pointes*)
- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i tkanki płucnej.

Nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- brak łaknienia
- wahania poziomu cukru we krwi
- paranoja
- zaburzenia ruchowe (niekontrolowane ruchy lub zmniejszenie ruchliwości)
- zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości
- zapalenie wątroby
- uderzenia gorąca.

U pacjentów przyjmujących ten rodzaj leków stwierdzono większe ryzyko złamań kości.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek X

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek X

<[Saroten i nazwy produktów związanych kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde]
Substancją czynną leku jest amitryptylina.>

<[Saroten i nazwy produktów związanych 75 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu]
Substancją czynną leku jest amitryptyliny chlorowodorek.>

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek X i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Saroten i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 10 mg tabletki powlekane
Saroten i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 25 mg tabletki powlekane
Saroten i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 50 mg tabletki powlekane
Amitryptylina

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek X i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X
3. Jak przyjmować lek X
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek X
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek X i w jakim celu się go stosuje

X należy do grupy leków znanych jako trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

Lek ten stosuje się:

- w leczeniu depresji u dorosłych (duże zaburzenia depresyjne)
- w leczeniu bólu neuropatycznego u dorosłych
- w profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy u dorosłych
- w profilaktyce migreny u dorosłych
- w leczeniu moczenia nocnego u dzieci w wieku 6 lat i powyżej, tylko w przypadku wykluczenia organicznych przyczyn, takich jak rozszczep kręgosłupa i choroby pokrewne oraz gdy brak odpowiedzi na inne terapie nefarmakologiczne i farmakologiczne, w tym leki przeciwskurczowe i desmopresynę. Lek X może przepisywać tylko lekarz specjalista w zakresie leczenia utrzymującego się moczenia nocnego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku X

Kiedy nie przyjmować leku X:

- jeśli pacjent ma uczulenie na amitryptylinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta wystąpił niedawno atak serca (zawał mięśnia sercowego)
- jeśli u pacjenta występują problemy z sercem, takie jak zaburzenia rytmu serca stwierdzone w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), blok serca lub choroba wieńcowa serca
- jeśli pacjent przyjmuje leki zwane inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitory MAO)
- jeśli pacjent przyjmował inhibitory MAO w ciągu ostatnich 14 dni
- jeśli pacjent przyjął dzień wcześniej moklobemid
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem X, konieczne jest przerwanie przyjmowania tego leku i odczekanie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO.

Leku tego nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku X należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Po otrzymaniu dużej dawki amitryptyliny mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca i niedociśnienie. Może to się również zdarzyć po zwykle stosowanych dawkach u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca.

Zespół długiego QT

Podczas stosowania leku X zgłaszano problem dotyczący serca, określany jako zespół długiego QT (widoczny w zapisie elektrokardiograficznym, EKG) oraz zaburzenia rytmu serca (szybkie lub nieregularne bicie serca). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjenta dotyczą niżej opisane stany lub sytuacje:

- spowolniona czynność serca,
- występujący aktualnie lub w przeszłości - serce nie jest w stanie pompować krwi w organizmie w takim stopniu, w jakim powinno (stan nazywany niewydolnością serca),
- przyjmowanie leków, które mogą wywoływać zaburzenia czynności serca lub
- występowanie zaburzeń powodujących we krwi małe stężenia potasu lub magnezu albo duże stężenie potasu,
- zaplanowany zabieg chirurgiczny, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia amitryptyliną przed podaniem leków znieczulających. W przypadku nagłej konieczności przeprowadzenia zabiegu konieczne jest poinformowanie lekarza anestezjologa o leczeniu amitryptyliną,
- nadczynność tarczycy lub przyjmowanie leków na tarczycę.

Myśli samobójcze lub nasilenie depresji

Pacjenci, u których występuje depresja, mogą czasami mieć myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. Mogą się one nasilić po rozpoczęciu przyjmowania leków przeciwdepresyjnych, ponieważ musi upłynąć trochę czasu, zazwyczaj dwa tygodnie lub czasami dłużej, zanim leki zaczną działać.

Myśli te są bardziej prawdopodobne:

- jeśli u pacjenta wcześniej pojawiały się myśli o samobójstwie lub samookaleczeniu.
- jeśli pacjent jest młodym dorosłym. Dane z badań klinicznych wskazały na zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) z zaburzeniami psychicznymi, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi.

W razie wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub bliskiego przyjaciela o stanie depresyjnym i poproszenie o przeczytanie tej ulotki dla pacjenta. Pacjent może prosić ich o informowanie go, jeśli zauważą, że depresja lub lęk nasiliły się lub wystąpiły niepokojące zmiany w zachowaniu.

Epizody manii

Niektórzy pacjenci z chorobą dwubiegunową mogą wejść w fazę maniakalną. Charakteryzuje się ona dużą ilością i szybko zmieniającymi się pomysłami, przesadną wesołością i wzmożoną aktywnością fizyczną. W takich przypadkach ważne jest skontaktowanie się z lekarzem, który prawdopodobnie zmieni pacjentowi lek.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek problemy zdrowotne, zwłaszcza

- jaskra zamkniętego kąta (utrata wzroku spowodowana nieprawidłowo wysokim ciśnieniem w oku)
- padaczka, drgawki lub napady w wywiadzie
- trudności z oddawaniem moczu
- powiększona prostata
- choroba tarczycy
- choroba afektywna dwubiegunowa
- schizofrenia
- poważna choroba wątroby
- poważna choroba serca
- zwężenie odźwiernika (zwężenie ujścia żołądka) i porażenna niedrożność jelit (zablokowane jelita)
- cukrzyca, ponieważ pacjent może wymagać dostosowania leku przeciwcukrzycowego.

Jeśli pacjent stosuje leki przeciwdepresyjne, takie jak SSRI, lekarz może rozważyć zmianę dawki leku (patrz również punkt 2 Lek X a inne leki i punkt 3)

U osób w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie niektórych działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy przy wstawaniu z powodu niskiego ciśnienia krwi (patrz również punkt 4 Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Depresja, ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy i migreny

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat do leczenia tych chorób, gdyż nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Moczenie nocne

- Przed rozpoczęciem leczenia amitryptyliną należy wykonać EKG, aby wykluczyć obecność zespołu długiego QT.
- Leków tych nie należy przyjmować razem z lekiem przeciwcholinergicznym (patrz również punkt 2 Lek X a inne leki).
- Myśli i zachowania samobójcze mogą wystąpić również na początku leczenia lekami przeciwdepresyjnymi innych zaburzeń, niż depresja. Z tego względu podczas leczenia pacjentów z moczeniem nocnym należy przestrzegać takich samych środków ostrożności, jak podczas leczenia pacjentów z depresją.

Lek X a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie innych leków, czego skutkiem bywają poważne działania niepożądane.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, takich jak:

- inhibitory monoaminooksydazy (MAO), np. fenelzyna, iproniazyd, izokarboksazyd, nialamid lub tranilcypromina (stosowane w leczeniu depresji) lub selegilina (stosowana w leczeniu choroby Parkinsona). Leków tych nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem X (patrz punkt 2 Kiedy nie przyjmować leku X)
- adrenalina, efedryna, izoprenalina, noradrenalina, fenylefryna i fenylopropanoloamina (mogą być obecne w lekach na kaszel lub przeziębienie i w niektórych lekach znieczulających)
- lek do leczenia wysokiego ciśnienia krwi, na przykład blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil), guanetydyna, betanidyna, klonidyna, rezerpina i metyldopa
- leki przeciwcholinergiczne, takie jak niektóre leki do leczenia choroby Parkinsona i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. atropina, hioscyamina)
- tiorydazyna (stosowana w leczeniu schizofrenii)
- tramadol (lek przeciwbólowy)

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. flukonazol, terbinafina, ketokonazol i itrakonazol)
- leki uspokajające (np. babilurany)
- leki przeciwdepresyjne (np. SSRI (fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina) i bupropion)
- leki na niektóre choroby serca (np. beta blokery i leki przeciwaritmiczne)
- cymetydyna (stosowana w leczeniu wrzodów żołądka)
- metylfenidat (stosowany w leczeniu ADHD)
- rytonawir (stosowany w leczeniu HIV)
- doustne środki antykoncepcyjne
- ryfampicyna (do leczenia infekcji)
- fenytoina i karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki)
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – lek roślinny stosowany w depresji
- leki stosowane w leczeniu tarczycy.

Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował ostatnio lek wpływający na rytm pracy serca, np.:

- leki do leczenia nieregularnego bicia serca (np. chinidyna i sotalol)
- astemizol i terfenadyna (stosowane w leczeniu alergii i kataru siennego)
- leki stosowane w leczeniu niektórych chorób psychicznych (np. pimozyd i sertindol)
- cyzapryd (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów niestrawności)
- halofantryn (stosowany w leczeniu malarii)
- metadon (stosowany w leczeniu bólu i do detoksykacji)
- leki moczopędne (zwiększające ilość wytwarzanego moczu, np. furosemid)

Jeśli pacjent ma zaplanowany zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym, powinien powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu tego leku.

Podobnie należy powiedzieć lekarzowi dentyście o przyjmowaniu tego leku, jeśli pacjent ma otrzymać lek do znieczulenia miejscowego.

X z alkoholem

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia tym lekiem, ponieważ może to nasilać działanie uspokajające.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Amitriptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. Jeśli pacjentka przyjmowała ten lek podczas ostatniej fazy ciąży, u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia, takie jak drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie, głośny płacz, zatrzymanie moczu i zaparcia.

Lekarz doradzi, czy należy rozpocząć/kontynuować/przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie tego leku, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek ten może powodować ospałość i zawroty głowy, szczególnie na początku leczenia. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek X zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak przyjmować lek X

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Nie wszystkie schematy dawkowania można uzyskać stosując każdą postać/moc produktu. Należy dobrać odpowiednią postać/dawkę leku dla dawki początkowej i każdego kolejnego zwiększania dawki.

Depresja

Dorośli

Zalecana dawka początkowa to 25 mg dwa razy na dobę.

W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę do 150 mg na dobę, podzielonych na dwie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i pacjenci z chorobą układu krążenia

Zalecana dawka początkowa to 10 – 25 mg wieczorem.

W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę do całkowitej dawki dobowej 100 mg, podzielonej na dwie dawki. Jeśli pacjent otrzymuje dawki w zakresie 100 -150 mg, mogą być konieczne częstsze kontrole lekarskie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w leczeniu depresji. Dalsze informacje, patrz punkt 2.

Ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy i migreny

Lekarz dostosuje lek zgodnie z objawami i odpowiedzią pacjenta na leczenie.

Dorośli

Zalecana dawka początkowa to 10 -25 mg wieczorem.

Zalecana dawka dobową to 25 -75 mg.

W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę. Jeśli pacjent przyjmuje powyżej 100 mg amitryptyliny na dobę, lekarz może zalecić częstsze wizyty kontrolne. Lekarz poinformuje pacjenta, czy lek należy przyjmować raz na dobę, czy podzielony na dwie dawki.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i pacjenci z chorobą układu krążenia

Zalecana dawka początkowa to 10 – 25 mg wieczorem.

W zależności od odpowiedzi na lek, lekarz może stopniowo zwiększać dawkę do 100 mg. Jeśli pacjent otrzymuje dawki powyżej 75 mg na dobę, mogą być konieczne częstsze kontrole lekarskie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w leczeniu bólu neuropatycznego, profilaktyce przewlekłych napięciowych bólów głowy i profilaktyce migreny. Dalsze informacje, patrz punkt 2.

Moczenie nocne

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecane dawki dla dzieci:

- w wieku poniżej 6 lat: patrz punkt 2: Kiedy nie przyjmować leku X
- w wieku od 6 do 10 lat: 10 – 20 mg. Należy zastosować najbardziej odpowiednią postać dawkowania dla tej grupy wiekowej.
- w wieku 11 lat i starszych: 25 – 50 mg

Dawkę należy zwiększać stopniowo.

Lek ten należy przyjmować 1-1½ godziny przed snem.

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz wykona badanie EKG serca pacjenta, aby sprawdzić, czy nie występują objawy nieprawidłowego bicia serca.

Lekarz przeprowadzi ponowną ocenę leczenia po 3 miesiącach i w razie potrzeby wykona nowe badanie EKG.

Nie przerywać leczenia bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Pacjenci z grup specjalnego ryzyka

Pacjenci z chorobami wątroby lub osoby znane jako „osoby o wolnym metabolizmie” zazwyczaj otrzymują mniejsze dawki.

Lekarz może pobrać próbki krwi w celu oznaczenia stężenia amitryptyliny we krwi (patrz również punkt 2).

Jak i kiedy przyjmować lek X

Lek ten można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

<[Saroten i nazwy produktów związanych 50 mg tabletki powlekane]

Lek X to podzielne tabletki z trzema liniami podziału. Linia podziału ułatwia przełamanie tabletki na 4 równe dawki. Niepotrzebne w danym momencie części tabletki można przechowywać w pojemniku na tabletki (pod przesuwным zamknięciem) do następnego podania.>

Tabletki należy połykać, popijając wodą. Nie należy ich żuć.

Czas trwania leczenia

Nie należy zmieniać dawki leku ani przerywać przyjmowania leku bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Depresja

Jak w przypadku innych leków stosowanych w leczeniu depresji, może potrwać kilka tygodni, zanim pacjent odczuje poprawę.

W leczeniu depresji czas trwania leczenia jest indywidualny i zazwyczaj wynosi co najmniej 6 miesięcy. Decyzję o czasie trwania leczenia podejmuje lekarz.

Należy kontynuować przyjmowanie tego leku przez czas zalecany przez lekarza.

Choroba podstawowa może utrzymywać się przez długi czas. Jeśli pacjent przerwie leczenie zbyt szybko, objawy mogą powrócić.

Ból neuropatyczny, profilaktyka przewlekłych napięciowych bólów głowy i migreny

Może potrwać kilka tygodni, zanim pacjent odczuje zmniejszenie bólu.

Należy porozmawiać z lekarzem o czasie trwania leczenia i kontynuować przyjmowanie tego leku tak długo, jak zaleci lekarz.

Moczenie nocne

Lekarz oceni, czy po 3 miesiącach leczenie ma być kontynuowane.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku X

Natychmiast skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala. Należy tak postąpić, nawet jeśli nie pojawiają się objawy dyskomfortu lub zatrucia. Idąc do lekarza, należy zabrać ze sobą opakowanie leku.

Objawy przedawkowania to:

- rozszerzone źrenice
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- trudności z oddawaniem moczu
- suchość jamy ustnej i języka
- niedrożność jelit
- napady drgawkowe
- gorączka
- niepokój
- splątanie
- omamy
- niekontrolowane ruchy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, słabe tętno, bledność
- trudności z oddychaniem
- zasinienie skóry
- spowolniona częstość akcji serca
- senność
- utrata przytomności
- śpiączka
- różne objawy dotyczące serca, takie jak blok serca, niewydolność serca, niedociśnienie, wstrząs kardiogeny, kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Pominięcie przyjęcia leku X

Następną dawkę przyjąć o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku X

Lekarz decyduje, kiedy i w jaki sposób przerwać leczenie, aby uniknąć nieprzyjemnych objawów, które mogą wystąpić po nagłym odstawieniu leku (np. ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy natychmiast udać się do lekarza:

- napady przerywanego niewyraźnego widzenia, widzenia tęczęwego i ból oka.
Konieczne jest natychmiast badanie oka przed dalszą kontynuacją leczenia tym lekiem. Stan taki może być objawem ostrej jaskry. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- problem z sercem określany jako zespół długiego QT (widoczny w zapisie elektrokardiograficznym, EKG). Częste działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób
- Zaparcia, obrzęk brzucha, gorączka i wymioty.
Objawy te mogą być spowodowane porażeniem części jelita. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.

- Zażółcenie skóry lub gałek ocznych (żółtaczka).
Lek może wpływać na wątrobę. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Siniaki, krwawienie, bladość lub uporczywy ból gardła i gorączka.
Objawy te mogą być pierwszymi oznakami wpływu na szpik i krew.
Wpływ na krew może polegać na zmniejszeniu liczby czerwonych krwinek (które transportują tlen w organizmie), białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje) i płytek (które pomagają w krzepnięciu). Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Myśli lub zachowania samobójcze. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.

Poniżej wymienione działania niepożądane zgłaszano z następującą częstością:

Bardzo często: może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób

- senność/ospałość
- drżenie rąk lub innych części ciała
- zawroty głowy
- ból głowy
- nieregularne, silne lub szybkie bicie serca
- zawroty głowy po wstaniu z powodu niskiego ciśnienia krwi (niedociśnienie ortostatyczne)
- suchość w ustach
- zaparcia
- nudności
- nadmierne pocenie się
- zwiększenie masy ciała.
- niewyraźna lub wolna mowa
- agresja
- zatłoczony nos.

Często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób

- splątanie
- zaburzenia seksualne (zmniejszony popęd płciowy, problemy ze wzrodem)
- zaburzenia uwagi
- zmiany smaku
- drętwienie lub mrowienie w rękach lub nogach
- zaburzenia koordynacji
- niewyraźna lub wolna mowa
- rozszerzone źrenice
- blok serca
- zmęczenie
- niskie stężenie sodu we krwi.
- podniecenie
- zaburzenia układu moczowego
- odczuwanie pragnienia

Niezbyt często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób

- niepokój, lęk, trudności ze snem, koszmary nocne
- drgawki
- szum w uszach
- podwyższone ciśnienie krwi
- biegunka, wymioty
- zwiększona produkcja mleka lub wypływ mleka bez karmienia piersią
- zwiększone ciśnienie w gałce ocznej
- pogorszenia się stanu klinicznego pacjenta

- pogorszenie się niewydolności serca
- zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).

Rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- zahamowanie czynności szpiku kostnego, zmiany krwi (mogą występować np. siniaki, krwawienie, bladość lub utrzymujący się ból gardła i gorączka)
- zmniejszenie apetytu
- majaczenie (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (zwłaszcza u pacjentów ze schizofrenią)
- myśli lub zachowania samobójcze
- zaburzenia rytmu serca lub wzorca tętna
- obrzęk ślinianek
- niedrożność jelita cienkiego powodująca zaparcia
- zażółcenie skóry lub gałek ocznych (żółtaczka)
- wypadanie włosów
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne
- powiększenie piersi u mężczyzn
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Bardzo rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 000 osób

- choroba mięśnia sercowego
- uczucie wewnętrznego niepokoju z towarzyszącą potrzebą ciągłego ruchu
- zaburzenia nerwów obwodowych
- nagłe zwiększenie ciśnienia w oku
- szczególny rodzaj nieregularnego rytmu serca (nazywany *torsades de pointes*)
- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i tkanki płucnej

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- brak łaknienia
- wahania poziomu cukru we krwi
- paranoja
- zaburzenia ruchowe (niekontrolowane ruchy lub zmniejszenie ruchliwości)
- zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości
- zapalenie wątroby
- uderzenia gorąca

U pacjentów przyjmujących ten rodzaj leków obserwowano większe ryzyko złamań kości.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek X

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek X

Substancją czynną leku jest amitryptylina.

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

Jak wygląda lek X i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.

[Do uzupełnienia na szczecblu krajowym]

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Saroten i nazwy produktów związanych 2 ml, 50 mg roztwór do wstrzykiwań Amitryptyliny chlorowodorek

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek X i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Saroten roztwór do wstrzykiwań
3. Jak podaje się lek X
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek X
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek X i w jakim celu się go stosuje

X należy do grupy leków znanych jako trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.

X stosuje się w leczeniu szpitalnym depresji u dorosłych (duże zaburzenia depresyjne).

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku X

Kiedy nie podawać leku X:

- jeśli pacjent ma uczulenie na amitryptylinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta wystąpił niedawno atak serca (zawał mięśnia sercowego).
- jeśli u pacjenta występują problemy z sercem, takie jak zaburzenia rytmu serca obserwowane w zapisie elektrokardiograficznym (EKG), blok serca lub choroba wieńcowa serca
- jeśli pacjent przyjmuje leki zwane inhibitorami monoaminooksydazy (inhibitory MAO)
- jeśli pacjent przyjmował inhibitory MAO w ciągu ostatnich 14 dni
- jeśli pacjent przyjął dzień wcześniej moklobemid
- jeśli u pacjenta występuje ciężka choroba wątroby.

Jeśli pacjent jest leczony lekiem X, konieczne jest przerwanie przyjmowania tego leku i odczekanie 14 dni przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem MAO.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku X należy omówić to z lekarzem

Po otrzymaniu dużej dawki amitryptyliny mogą wystąpić zaburzenia rytmu serca i niedociśnienie. Może to się również zdarzyć po zwykle stosowanych dawkach u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą serca.

Zespół długiego QT

Podczas stosowania leku X zgłaszano problem dotyczący serca, określany jako zespół długiego QT (widoczny w zapisie elektrokardiograficznym, EKG) oraz zaburzenia rytmu serca (szybkie lub nieregularne bicie serca). Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjenta dotyczą niżej opisane stany lub sytuacje:

- spowolniona czynność serca,
- występujący aktualnie lub w przeszłości - serce nie jest w stanie pompować krwi w organizmie w takim stopniu, w jakim powinno (stan nazywany niewydolnością serca),
- przyjmowanie leków, które mogą wywoływać zaburzenia czynności serca lub
- występowanie zaburzeń powodujących we krwi małe stężenia potasu lub magnezu albo duże stężenie potasu,
- zaplanowany zabieg chirurgiczny, ponieważ może być konieczne przerwanie leczenia amitryptyliną przed podaniem leków znieczulających. W przypadku nagłej konieczności przeprowadzenia zabiegu konieczne jest poinformowanie lekarza anestezjologa o leczeniu amitryptyliną,
- nadczynność tarczycy lub przyjmowanie leków na tarczycę.

Myśli samobójcze lub nasilenie depresji

Pacjenci, u których występuje, mogą czasami mieć myśli o samookaleczeniu lub o popełnieniu samobójstwa. Mogą się one nasilić po rozpoczęciu przyjmowania leków przeciwdepresyjnych, ponieważ musi upłynąć trochę czasu, zazwyczaj dwa tygodnie lub czasami dłużej, zanim leki zaczną działać.

Myśli te są bardziej prawdopodobne:

- jeśli u pacjenta wcześniej pojawiały się myśli o samobójstwie lub samookaleczeniu.
- jeśli pacjent jest młodym dorosłym. Dane z badań klinicznych wskazały na zwiększone ryzyko wystąpienia zachowań samobójczych u młodych dorosłych (w wieku poniżej 25 lat) z zaburzeniami psychicznymi, leczonych lekami przeciwdepresyjnymi.

W razie wystąpienia myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się bezpośrednio do szpitala.

Pomocne może okazać się powiadomienie krewnego lub bliskiego przyjaciela o stanie depresyjnym i poproszenie o przeczytanie tej ulotki dla pacjenta. Pacjent może prosić ich o informowanie go, jeśli zauważą, że depresja lub lęk nasiliły się lub wystąpiły niepokojące zmiany w zachowaniu.

Epizody manii

Niektórzy pacjenci z chorobą dwubiegunową mogą wejść w fazę maniakalną. Charakteryzuje się ona natłokiem szybko zmieniających się pomysłów, przesadną wesołością i wzmożoną aktywnością fizyczną. W takich przypadkach ważne jest skontaktowanie się z lekarzem, który prawdopodobnie zmieni pacjentowi lek.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek problemy zdrowotne, zwłaszcza

- jaskra zamkniętego kąta (utrata wzroku spowodowana nieprawidłowo wysokim ciśnieniem w oku)
- padaczka, drgawki lub napady w wywiadzie
- trudności z oddawaniem moczu
- powiększona prostata
- choroba tarczycy
- choroba afektywna dwubiegunowa
- schizofrenia
- poważna choroba wątroby
- poważna choroba serca
- zwężenie odźwiernika (zwężenie ujścia żołądka) i porażenna niedrożność jelit (zablokowane jelita)

- cukrzyca, ponieważ może być konieczne dostosowanie leku przeciwcukrzycowego.

Jeśli pacjent stosuje leki przeciwdepresyjne, takie jak selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), lekarz może rozważyć zmianę dawki leku (patrz również punkt 2 Lek X a inne leki i punkt 3)

U osób w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest wystąpienie niektórych działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy przy wstawaniu z powodu niskiego ciśnienia krwi (patrz również punkt 4: Możliwe działania niepożądane).

Dzieci i młodzież

Leku tego nie należy podawać dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat do leczenia tych chorób, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności w tej grupie wiekowej.

Lek Saroten roztwór do wstrzykiwań a inne leki

Niektóre leki mogą wpływać na działanie innych leków, czego skutkiem bywają czasami poważne działania niepożądane.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, takich jak:

- inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), np. fenelzyna, iproniazyd, izokarboksazyd, nialamid lub tranilcypromina (stosowane w leczeniu depresji) lub selegilina (stosowana w leczeniu choroby Parkinsona). Leków tych nie należy przyjmować jednocześnie z lekiem Saroten Retard (patrz punkt 2 Kiedy nie przyjmować leku X)
- adrenalina, efedryna, izoprenalina, noradrenalina, fenylefryna i fenylopropanoloamina (mogą być obecne w lekach na kaszel lub przeziębienie i w niektórych lekach znieczulających)
- leki do leczenia wysokiego ciśnienia krwi, na przykład blokery kanału wapniowego (np. diltiazem i werapamil), guanetydyna, betanidyna, klonidyna, rezerpina i metyldopa
- leki przeciwocholinergiczne takie jak niektóre leki do leczenia choroby Parkinsona i zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. atropina, hioscyamina)
- tiorydazyna (stosowana w leczeniu schizofrenii)
- tramadol (lek przeciwbólowy)
- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. flukonazol, terbinafina, ketokonazol i itrakonazol)
- leki uspokajające (np. babilurany)
- leki przeciwdepresyjne (np. SSRI: fluoksetyna, paroksetyna, fluwoksamina i bupropion)
- leki na niektóre choroby serca (np. beta blokery i leki przeciwartmyczne)
- cymetydyna (stosowana w leczeniu wrzodów żołądka)
- metylfenidat (stosowany w leczeniu ADHD)
- rytonawir (stosowany w leczeniu HIV)
- doustne środki antykoncepcyjne
- ryfampicyna (do leczenia infekcji)
- fenytoina i karbamazepina (stosowane w leczeniu padaczki)
- ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*) – lek roślinny stosowany w depresji
- leki stosowane w leczeniu tarczycy.

Należy również powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował ostatnio lek wpływający na rytm pracy serca, np.:

- leki do leczenia nieregularnego bicia serca (np. chinidyna i sotalol)
- astemizol i terfenadyna (stosowane w leczeniu alergii i kataru siennego)
- leki stosowane w leczeniu niektórych chorób psychicznych (np. pimozyd i sertindol)
- cyzapryd (stosowany w leczeniu niektórych rodzajów niestrawności)
- halofantryn (stosowany w leczeniu malarii)
- metadon (stosowany w leczeniu bólu i do detoksykacji)
- leki moczopędne (zwiększające ilość wytwarzanego moczu, np. furosemid).

Jeśli pacjent ma zaplanowany zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym lub miejscowym, powinien powiedzieć lekarzowi o przyjmowaniu tego leku.

Podobnie należy powiedzieć lekarzowi dentyście o przyjmowaniu tego leku, jeśli pacjent ma otrzymać lek do znieczulenia miejscowego.

X z alkoholem

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia lekiem X, ponieważ może to nasilać działanie uspokajające.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Amitryptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. Jeśli pacjentka przyjmowała ten lek podczas ostatniej fazy ciąży, u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia, takie jak drażliwość, wzmożone napięcie mięśni, drżenie, nieregularny oddech, słabe picie, głośny płacz, zatrzymanie moczu i zaparcia.

Lekarz doradzi, czy należy rozpocząć/kontynuować/przerwać karmienie piersią lub przerwać stosowanie tego leku, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla pacjentki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek ten może powodować ospałość i zawroty głowy, szczególnie na początku leczenia. W razie wystąpienia takich objawów nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek X zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podaje się lek Saroten roztwór do wstrzykiwań

Lek Saroten roztwór do wstrzykiwań podaje pacjentowi lekarz.

Lek X można dodawać do infuzji lub wstrzykiwać w duży mięsień. Roztwór do wstrzykiwań przygotowany z użyciem roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% należy natychmiast zużyć. Należy unikać nieprawidłowo podanych wstrzyknięć (wstrzyknięcie podskórne, okołozylne, dotętnicze) ze względu na ryzyko znacznego urazu tkanek.

Lekarz określi dawkowanie i czas trwania leczenia, na podstawie nasilenia choroby pacjenta i odpowiedzi klinicznej. Roztwór do wstrzykiwań należy stosować przede wszystkim do leczenia doraźnego. Po 1-2 tygodniach należy do dalszego leczenia zastosować postacie doustne leku.

Całkowity czas trwania leczenia ustali indywidualnie lekarz prowadzący.

Po zmniejszeniu objawów depresji leczenie amitryptyliną należy kontynuować przez 6 miesięcy.

Jeśli pacjent ma wrażenie, że działanie leku X jest zbyt silne lub zbyt słabe, należy omówić to z lekarzem.

W przypadku wystarczającego działania, należy stosować jak najmniejszą dawkę. W razie potrzeby można wykorzystać dostępny zakres dawek.

Na początku leczenia dawkę należy stopniowo zwiększać, a w przypadku kończenia leczenia trzeba ją stopniowo zmniejszać.

Zalecana dawka to:

Lek Saroten roztwór do wstrzykiwań stosuje się u pacjentów hospitalizowanych, zwłaszcza w początkowym leczeniu zaburzeń depresyjnych. Zazwyczaj lek X dodaje się do roztworu do infuzji. Dawka dobową wynosi zwykle od 1 do 3 ampulek po 2 ml (co odpowiada 50-150 mg amitryptyliny chlorowodoru/dobę). Jeśli konieczne jest zwiększenie dawki, należy przeprowadzać to stopniowo, w ciągu 3-7 dni. Po około 1-2 tygodniach można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki razem ze zmianą na postacie doustne w celu dalszego leczenia.

Jeśli lekarz nie zalecił inaczej, dorośli pacjenci otrzymują 1 ampulkę leku Saroten 2 ml (50 mg amitryptyliny chlorowodoru) w 250-500 ml roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9% przez 2-3 godziny w postaci infuzji, pod kontrolą ciśnienia krwi i EKG.

Lek X można również wstrzykiwać w duży mięsień (wstrzyknięcie domięśniowe, im.). Jeśli lekarz nie zalecił inaczej, dorośli otrzymują od połowy ampulki do 2 ampulek (1-4 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 25-100 mg amitryptyliny chlorowodoru na dobę) w kilku pojedynczych wstrzyknięciach po nie więcej niż 25 mg amitryptyliny chlorowodoru.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat) i pacjenci z chorobą układu krążenia

Osoby w podeszłym wieku często wymagają znacznie mniejszej dawki i często osiągają satysfakcjonujący rezultat leczenia stosując połowę dawki. Dawki powyżej 100 mg należy stosować z zachowaniem ostrożności i lekarz może zdecydować o dokładniejszej obserwacji pacjenta.

Pacjenci z grup specjalnego ryzyka

Zaleca się zmniejszenie dawki w przypadku pacjenta osłabionego, pacjentów z zaburzeniami czynności mózgu lub serca, jak też pacjentów ze słabym krążeniem, problemami z oddychaniem, zaburzeniami czynności wątroby lub zaawansowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci znani jako „osoby o wolnym metabolizmie” zazwyczaj otrzymują mniejsze dawki. Lekarz może pobrać próbki krwi w celu oznaczenia stężenia tego leku we krwi (patrz również punkt 2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Leku X nie należy podawać dzieciom ani młodzieży.

Otrzymanie większej niż zalecana dawki leku X

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem. Należy tak zrobić, nawet jeśli nie występują żadne objawy dyskomfortu lub zatrucia.

Objawy przedawkowania to:

- rozszerzone źrenice
- szybkie lub nieregularne bicie serca
- trudności z oddawaniem moczu
- suchość jamy ustnej i języka
- niedrożność jelit
- napady drgawkowe
- gorączka
- niepokój
- splątanie
- omamy
- niekontrolowane ruchy
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, słabe tętno, bladość
- trudności z oddychaniem
- zasinienie skóry
- spowolniona częstość akcji serca
- senność
- utrata przytomności
- śpiączka

- różne objawy dotyczące serca, takie jak blok serca, niewydolność serca, niedociśnienie, wstrząs kardiogeny, kwasica metaboliczna, hipokaliemia.

Pominięcie otrzymania dawki leku X

Należy umówić się z lekarzem na nowy termin na wstrzyknięcie.

Przerwanie leczenia lekiem Saroten roztwór do wstrzykiwań

Lekarz zdecyduje, kiedy i w jaki sposób przerwać leczenie, aby uniknąć nieprzyjemnych objawów, które mogą wystąpić po nagłym odstawieniu leku (np. ból głowy, złe samopoczucie, bezsenność i drażliwość).

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy natychmiast udać się do lekarza:

- Napady przerywanego niewyraźnego widzenia, widzenia tęczowego i ból oka. Nie wolno kontynuować leczenia tym lekiem bez niezwłocznego zbadania oczu. Stan taki może być objawem ostrej jaskry. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Problem z sercem nazywany zespół długiego QT (widoczny w zapisie elektrokardiograficznym, EKG). Częste działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób
- Zaparcia, obrzęk brzucha, gorączka i wymioty. Objawy te mogą być spowodowane porażeniem części jelita. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Zażółcenie skóry lub gałek ocznych (żółtaczka). Możliwy jest wpływ na wątrobę. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Siniaki, krwawienie, bledź lub uporczywy ból gardła i gorączka; Objawy te mogą być pierwszymi oznakami wpływu na krew lub szpik kostny. Wpływ na krew może polegać na zmniejszeniu liczby czerwonych krwinek (które transportują tlen w organizmie), białych krwinek (które pomagają zwalczać infekcje) i płytek (które pomagają w krzepnięciu). Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.
- Myśli lub zachowania samobójcze. Rzadkie działanie niepożądane, może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób.

Poniżej wymienione działania niepożądane zgłaszano z następującą częstością:

Bardzo często: może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób

- senność/ospałość
- drżenie rąk lub innych części ciała
- zawroty głowy
- ból głowy
- nieregularne, silne lub szybkie bicie serca
- zawroty głowy po wstaniu z powodu niskiego ciśnienia krwi (niedociśnienie ortostatyczne)
- suchość w ustach
- zaparcia
- nudności
- nadmierne pocenie się
- wzrost masy ciała.
- niewyraźna lub wolna mowa

- agresja
- zatłaczany nos

Często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób

- splątanie
- zaburzenia seksualne (zmniejszony popęd płciowy, problemy ze wzrokiem)
- zaburzenia uwagi
- zaburzenia smaku
- drętwienie lub mrowienie w rękach lub nogach
- zaburzenia koordynacji
- rozszerzone źrenice
- blok serca
- zmęczenie
- niskie stężenie sodu we krwi.
- niepokój
- zaburzenia układu moczowego
- odczuwanie pragnienia

Niezbędnie często: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób,

- niepokój, lęk, trudności ze snem, koszmary nocne
- drgawki
- szum w uszach
- podwyższone ciśnienie krwi
- biegunka, wymioty
- wysypka skórna, pokrzywka, obrzęk twarzy i języka
- trudności z oddawaniem moczu
- zwiększona produkcja mleka lub wypływ mleka bez karmienia piersią
- zwiększone ciśnienie w gałce ocznej
- pogorszenie się stanu klinicznego pacjenta
- pogorszenie się niewydolności serca
- zaburzenia czynności wątroby (np. cholestatyczna choroba wątroby).

Rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 osób

- zmniejszenie apetytu
- majaczenie (zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku), omamy (zwłaszcza u pacjentów ze schizofrenią)
- zaburzenia rytmu serca lub wzorca tętna
- obrzęk ślinianek
- wypadanie włosów
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne
- powiększenie piersi u mężczyzn
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- nieprawidłowa czynność wątroby (obserwowane w badaniu krwi)

Bardzo rzadko: może dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 000 osób

- choroba mięśnia sercowego
- uczucie wewnętrznego niepokoju z towarzyszącą potrzebą ciągłego ruchu
- zaburzenia nerwów obwodowych
- zwiększenie ciśnienia w oku
- szczególny rodzaj nieregularnego rytmu serca (nazywany *torsade de pointes*)
- alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i tkanki płucnej

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- brak łaknienia
- wahania poziomu cukru we krwi

- paranoja
- zaburzenia ruchowe (niekontrolowane ruchy lub zmniejszenie ruchliwości)
- zapalenie mięśnia sercowego z nadwrażliwości
- zapalenie wątroby
- uderzenia gorąca
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów przyjmujących ten rodzaj leków stwierdzono większe ryzyko złamań kości.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Saroten roztwór do wstrzykiwań

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i ampulce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek X

Substancją czynną leku jest amitryptyliny chlorowodorek.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Jak wygląda lek X i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Załącznik I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}>.

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]