

## **Příloha I**

**Seznam názvů léčivých přípravků, lékové formy, koncentrace, způsoby podání, držitelé rozhodnutí o registraci v členských státech**

| <b>Členský stát EU/EHP</b> | <b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>                                 | <b>Smyšlený název</b> | <b>Koncentrace</b> | <b>Léková forma</b>                      | <b>Způsob podání</b> | <b>Obsah (koncentrace)</b> |
|----------------------------|--|-----------------------|--------------------|--|----------------------|----------------------------|
| Rakousko                   | Lundbeck Austria GmbH<br>Dresdner Strasse 82<br>1200 Vienna<br>Austria | Saroten               | 10 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Rakousko                   | Lundbeck Austria GmbH<br>Dresdner Strasse 82<br>1200 Vienna<br>Austria | Saroten               | 25 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Rakousko                   | Lundbeck Austria GmbH<br>Dresdner Strasse 82<br>1200 Vienna<br>Austria | Saroten Retard        | 25 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Rakousko                   | Lundbeck Austria GmbH<br>Dresdner Strasse 82<br>1200 Vienna<br>Austria | Saroten Retard        | 50 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Belgie                     | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium        | Redomex               | 10 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Belgie                     | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium        | Redomex               | 25 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Belgie                     | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium        | Redomex Diffucaps     | 25 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |

| <b>Členský stát EU/EHP</b> | <b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>   | <b>Smyšlený název</b> | <b>Koncentrace</b> | <b>Léková forma</b>                      | <b>Způsob podání</b> | <b>Obsah (koncentrace)</b> |
|----------------------------|--|-----------------------|--------------------|--|----------------------|----------------------------|
| Belgie                     | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium  | Redomex Diffucaps     | 50 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Kypr                       | C. G. Papaloisou Ltd.<br>Office address:<br>35 Kilkis Avenue<br>2234 Latsia<br>Cyprus<br>Mail address:<br>P.O. Box 1711<br>2261 Latsia<br>Cyprus | Saroten Retard        | 25 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Kypr                       | C. G. Papaloisou Ltd.<br>Office address:<br>35 Kilkis Avenue<br>2234 Latsia<br>Cyprus<br>Mail address:<br>P.O. Box 1711<br>2261 Latsia<br>Cyprus | Saroten Retard        | 50 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Dánsko                     | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Saroten               | 10 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Dánsko                     | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Saroten               | 25 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |

| Členský stát EU/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci                                      | Smyslený název      | Koncentrace | Léková forma                             | Způsob podání                                 | Obsah (koncentrace) |
|---------------------|--|---------------------|-------------|--|---|---------------------|
| Dánsko              | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark             | Saroten Retard      | 25 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání                              |                     |
| Dánsko              | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark             | Saroten Retard      | 50 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání                              |                     |
| Estonsko            | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark             | Saroten Retard      | 50 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání                              |                     |
| Německo             | Bayer Vital GmbH<br>Medizin/Zulassung<br>51368 Leverkusen<br>Germany | Saroten Tabs        | 50 mg       | Potahovaná tableta                       | Perorální podání                              |                     |
| Německo             | Bayer Vital GmbH<br>Medizin/Zulassung<br>51368 Leverkusen<br>Germany | Saroten retard Tabs | 75 mg       | Tableta s řízeným uvolňováním            | Perorální podání                              |                     |
| Německo             | Bayer Vital GmbH<br>Medizin/Zulassung<br>51368 Leverkusen<br>Germany | Saroten 2 ml        | 50 mg/2 ml  | Injekční roztok                          | Intramuskulární podání<br>Intravenózní podání | 25 mg/ml            |
| Řecko               | PNG GEROLYMATOS<br>MEDICAL AE, ASKLIPIOU<br>13, KRYONERI 14568       | SAROTEN             | 25 mg       | Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním      | Perorální podání                              |                     |
| Řecko               | PNG GEROLYMATOS<br>MEDICAL AE, ASKLIPIOU<br>13, KRYONERI 14568       | SAROTEN             | 75 mg       | Tvrdá tobolka s řízeným uvolňováním      | Perorální podání                              |                     |

| Členský stát EU/EHP | Držitel rozhodnutí o registraci  | Smyšlený název    | Koncentrace | Léková forma                             | Způsob podání    | Obsah (koncentrace) |
|---------------------|--|-------------------|-------------|--|------------------|---------------------|
| Řecko               | PNG GEROLYMATOS<br>MEDICAL AE, ASKLIPIOU<br>13, KRYONERI 14568   | SAROTEN           | 25 mg       | Obalená tableta                          | Perorální podání |                     |
| Řecko               | PNG GEROLYMATOS<br>MEDICAL AE, ASKLIPIOU<br>13, KRYONERI 14568   | SAROTEN           | 10 mg       | Obalená tableta                          | Perorální podání |                     |
| Lucembursko         | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium  | Redomex           | 10 mg       | Potahovaná tableta                       | Perorální podání |                     |
| Lucembursko         | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium  | Redomex           | 25 mg       | Potahovaná tableta                       | Perorální podání |                     |
| Lucembursko         | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium  | Redomex Diffucaps | 25 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání |                     |
| Lucembursko         | Lundbeck S.A.<br>Avenue Molière 225<br>1050 Brussels<br>Belgium  | Redomex Diffucaps | 50 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání |                     |
| Nizozemsko          | Lundbeck B.V.<br>Gebouw Jupiter<br>Herikerbergweg 100<br>Postbus 12021<br>1100 AA Amsterdam<br>The Netherlands | Sarotex Retard 25 | 25 mg       | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání |                     |

| <b>Členský stát EU/EHP</b> | <b>Držitel rozhodnutí o registraci</b>   | <b>Smyšlený název</b> | <b>Koncentrace</b> | <b>Léková forma</b>                      | <b>Způsob podání</b> | <b>Obsah (koncentrace)</b> |
|----------------------------|--|-----------------------|--------------------|--|----------------------|----------------------------|
| Nizozemsko                 | Lundbeck B.V.<br>Gebouw Jupiter<br>Herikerbergweg 100<br>Postbus 12021<br>1100 AA Amsterdam<br>The Netherlands | Sarotex Retard 50     | 50 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Norsko                     | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Sarotex               | 10 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Norsko                     | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Sarotex               | 25 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Norsko                     | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Sarotex Retard        | 25 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Norsko                     | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Sarotex Retard        | 50 mg              | Tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním | Perorální podání     |                            |
| Švédsko                    | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Saroten               | 10 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |
| Švédsko                    | H. Lundbeck A/S<br>Ottiliavej 9<br>2500 Valby<br>Denmark   | Saroten               | 25 mg              | Potahovaná tableta                       | Perorální podání     |                            |

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Amitriptylin je dobře známé tricyklické antidepresivum s prokázaným mechanismem účinku a použitím (Brunton 2011). Amitriptylin je terciární amin, který působí primárně jako inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Jeho hlavní metabolit, nortriptylin, je silnější a selektivnější inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, i když blokuje i zpětné vychytávání serotoninu. Amitriptylin má silné anticholinergní, antihistaminergní a sedativní vlastnosti a zvyšuje účinek katecholaminů.

Amitriptylin byl poprvé registrován ve Spojených státech amerických v roce 1961. Na trhu v EU je původní přípravek obsahující amitriptylin k dispozici pod názvem Saroten (a souvisejícími názvy včetně Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex a Redomex Diffucaps). Tento přípravek je registrován v těchto členských státech: Belgie, Dánsko, Estonsko, Lucembursko, Německo, Nizozemsko, Norsko, Kypr, Rakousko, Řecko a Švédsko. V EU jsou pod jinými obchodními názvy registrovány i další přípravky obsahující amitriptylin. Amitriptylin je po celém světě registrován ve více než 56 zemích.

Přípravek Saroten je k dispozici pro perorální podání ve formě potahovaných tablet, jakož i tobolek a tablet s řízeným uvolňováním, které mají sílu 10, 25, 50 a 75 mg. Rovněž je k dispozici ve formě injekčního roztoku (2 ml, 50 mg).

V rámci hodnocení předchozího postupu přípravy pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro amitriptylin (PSUSA/0000168/201501) vedoucí člen, Řecko, poukázal na nutnost harmonizovat v celé EU informace o přípravku pro původní přípravek Saroten. Současný souhrn informací o přípravku schválený v členských státech EU se významně odlišuje z hlediska schválených indikací, dávkování a doporučení pro užívání.

Vzhledem k tomu, že členské státy vydaly ohledně registrace přípravků obsahujících amitriptylin rozdílná vnitrostátní rozhodnutí, uvědomilo Řecko dne 17. prosince 2015 agenturu o postupu přezkoumání přípravku Saroten a souvisejících názvů podle článku 30 směrnice 2001/83/ES s cílem vyřešit rozdíly mezi vnitrostátně schválenými souhrny informací o přípravku pro výše uvedený přípravek, a tak v rámci EU sjednotit různé souhrny informací o přípravku.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

### *Terapeutické indikace*

Amitriptylin je dobře známý přípravek, který se po dlouhou dobu používá jako antidepresivum. S ohledem na současná doporučení pro léčbu a nedávné systematické přehledy zveřejněné v literatuře schválil výbor CHMP indikaci amitriptylinu v léčbě závažné depresivní poruchy u dospělých.

Ačkoli výbor CHMP neschválil používání amitriptylinu v široké indikaci u chronické bolesti, užívání amitriptylinu v léčbě neuropatické bolesti u dospělých bylo podpořeno nedávnými systematickými přehledy a meta-analýzami farmakologické léčby tohoto onemocnění. Na druhé straně důkazy předložené držitelem rozhodnutí o registraci týkající se používání amitriptylinu u nespecifických neuropatických onemocnění, jako jsou fantomové bolesti, nádorová neuropatie a HIV neuropatie, nebyly považovány za dostatečné na podporu konkrétní indikace u těchto kategorií bolesti. Kromě

---

<sup>1</sup> Brunton, L. L.; Chabner, Bruce; Knollmann, Björn C. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill: New York).



toho výbor CHMP nepodpořil samostatnou indikaci u nociceptivní bolesti, a to vzhledem k nedostatečným důkazům, které byly předloženy s ohledem na bolest zad a viscerální bolest.

Navíc výbor CHMP dospěl k závěru, že souhrn údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci podporoval první linii léčby amitriptylinem v profylaktické léčbě chronické bolesti hlavy tenzního typu (CTTH) a migrény u dospělých, ale specifická indikace u fibromyalgie nebyla odsouhlasena.

V neposlední řadě na základě aktuálních doporučení vnitrostátních a mezinárodních pokynů pro léčbu a dostupné literatury bylo použití amitriptylinu u noční enurézy (pomocování) u dětí omezeno na léčbu třetí linie u dětí ve věku 6 let a starších za předpokladu vyloučení organické patologie včetně rozštěpu páteře a souvisejících onemocnění a dosažení nulové odpovědi v souvislosti se všemi ostatními nefarmakologickými a farmakologickými léčbami včetně spasmolytik a vasopresinových přípravků.

#### *Dávkování*

Držitelé rozhodnutí o registraci navrhli sjednocená doporučení na základě dávek sledovaných v klinických studiích a v souladu s příručkou Martindale (Martindale 2014). Terapeutický účinek je obvykle zaznamenán po 2–4 týdnech podávání.

Po přezkoumání všech dostupných údajů činí doporučené dávky k léčbě deprese u dospělých 50 mg denně. V případě nutnosti lze dávku zvyšovat o 25 mg každý druhý týden. Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka a dávky nad 150 mg denně se nedoporučují.

U starších pacientů ve věku nad 65 let a u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním se všeobecně doporučuje zahájit léčbu v nejnižším rozmezí dávek podle doporučení pro dospělé, protože tyto skupiny jsou obzvláště náchylné k rozvoji známých nežádoucích účinků a zejména srdeční toxicity. U této skupiny pacientů se doporučuje počáteční dávka 10–25 mg večer, a přestože dávka může být navýšena v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti pacienta, dávky nad 100 mg by měly být podávány s opatrností.

Na základě dostupných klinických údajů týkajících se parenterálního podání amitriptylinu u pacientů s depresí a farmakokinetických parametrů je doporučené dávkování 50–150 mg/den ve formě 1 až 3 ampulí denně. Neměla by být překročena maximální denní dávka 150 mg amitriptylinu podávaná ve formě injekce/infuze.

K léčbě bolesti (neuropatická bolest, profylaktická léčba chronické bolesti hlavy tenzního typu a profylaktická léčba migrény) u dospělých jsou dávky obecně nižší než u deprese a zřídka převyšují 100 mg. Dávkování by se mělo zahájit dávkou 10 mg před spaním a poté se dávka postupně titruje po 10–25 mg každých 3–7 dní. Obecně platí, že pacienti by měli být individuálně titrováni na dávku, která poskytuje adekvátní analgezii s přijatelnými nežádoucími účinky léčivého přípravku a ve všech případech by měla být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků.

Doporučená počáteční dávka k léčbě bolesti u starších pacientů a pacientů s kardiovaskulárním onemocněním je 10–25 mg večer. U této skupiny pacientů by dávky nad 75 mg měly být používány se zvýšenou opatrností. Kromě toho vzhledem k tomu, že léčba je symptomatická, měla by trvat přiměřeně dlouhou dobu. U mnoha pacientů může být nutná několikaletá léčba neuropatické bolesti. Doporučuje se proto provádět u pacientů pravidelné posuzování vhodnosti pokračování léčby.

Na základě lékové příručky Martindale (Martindale 2014) je doporučená dávka u noční enurézy 10 až 20 mg pro děti ve věku 6 až 10 let a 25 až 50 mg pro děti ve věku od 11 let do 17 let. Je nanejvýš důležité, aby se dávka navyšovala postupně. Dávkovacích režimů nelze dosáhnout u

všech dostupných forem/sil a s ohledem na konkrétní dávku je nutné zvolit vhodnou formu/sílu přípravku. Kromě toho by délka léčby neměla přesáhnout dobu 3 měsíců a před zahájením léčby je nutné provést vyšetření EKG s cílem vyloučit syndrom dlouhého QT intervalu.

#### *Další body souhrnu údajů o přípravku*

Držitelé rozhodnutí o registraci projednali údaje podporující kontraindikace uvedené v bodu 4.3 souhrnu údajů o přípravku a výbor CHMP schválil předložené zdůvodnění pro jejich ponechání v souhrnu údajů o přípravku:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku,
- infarkt myokardu v nedávné době. Srdeční blok jakéhokoliv stupně nebo poruchy srdečního rytmu a nedostatečnost koronárních tepen,
- současná léčba inhibitory MAO (inhibitory monoaminoxidázy),
- závažné onemocnění jater,
- u dětí do 6 let věku.

Do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku bylo přidáno upozornění ohledně rizika prodloužení QT intervalu.

Bod 4.5 souhrnu údajů o přípravku o lékových interakcích byl revidován na základě přezkoumání nejnovější dostupné literatury.

S ohledem na plodnost, těhotenství a kojení byl bod 4.6 souhrnu údajů o přípravku aktualizován na základě přezkoumání a analýzy všech dostupných údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci včetně literatury a údajů z databáze globální bezpečnosti držitele rozhodnutí o registraci po uvedení přípravku na trh. Amitriptylin se nedoporučuje v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné, a i tehdy pouze po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik.

Držitelé rozhodnutí o registraci provedli analýzu svých databází a zvážili všechny dostupné informace v literatuře včetně klasických učebnic jako Martindale (Martindale 2014) s cílem zdůvodnit zařazení nežádoucích účinků léčivého přípravku, u kterých je kauzální souvislost přinejmenším opodstatněnou možností. Kromě toho byl zjednodušen bod 4.9 souhrnu údajů o přípravku, který se týká léčby předávkování.

Bod 5.1 byl přepracován, aby zahrnoval krátký věcný popis mechanismu účinku, a bod 5.2 byl aktualizován, aby obsahoval údaje, které podporují farmakokinetické vlastnosti s tím, že byly reprezentovány a diskutovány zejména parenterální formy přípravku.

A konečně bod 5.3 týkající se preklinických údajů o bezpečnosti byl upraven podle nejnovějších a relevantních informací z literatury tak, aby odrážel současné znalosti týkající se srdeční toxicity, možné genotoxicity, embryotoxicity a vlivu na plodnost.

#### *Označení na obalu*

V části týkající se označení na obalu byly konzistentně zohledněny změny provedené v souhrnu údajů o přípravku, nicméně většina bodů byla ponechána k dokončení na vnitrostátní úrovni.

#### *Příbalová informace*

Příbalová informace byla upravena v souladu se změnami provedenými v souhrnu údajů o přípravku.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že

- důvodem přezkoumání bylo sjednocení informací o přípravku,
- informace o přípravku navržené držitelem rozhodnutí o registraci byly posouzeny na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,
- výbor zvážil předložení záležitosti k přezkoumání podle článku 30 směrnice 2001/83/ES,
- výbor zvážil rozdíly zjištěné ve sděleních pro přípravek Saroten a související názvy a rovněž zbývající body informací o přípravku.
- Výbor CHMP přezkoumal souhrn údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci a relevantní dostupnou literaturu na podporu navrhované harmonizace informací o přípravku a doporučil změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci, pro které jsou informace o přípravku pro přípravek Saroten a související názvy uvedeny v příloze III (viz příloha I).

Výbor CHMP následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Saroten a souvisejících názvů zůstává příznivý, pokud budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku.

**Příloha III**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU,  
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

Poznámka:

Tato informace o přípravku je výsledkem procedury přezkoumání, ke které se vztahuje toto rozhodnutí komise.

Informace o přípravku mohou být následně podle potřeby aktualizovány kompetentními úřady členských států ve spolupráci s referenčním členským státem v souladu s postupy uvedenými v kapitole 4, hlavy III, směrnice 2001/83/ES.

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Saroten a související názvy 25 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Saroten a související názvy 50 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

## 3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]  
Tabletu lze rozdělit na 3 stejné dávky.>

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Saroten a související názvy je indikován k:

- léčbě velké deprese u dospělých;
- léčbě neuropatické bolesti u dospělých;
- profylaktické léčbě chronické tenzní bolesti hlavy u dospělých (CTTH);
- profylaktické léčbě migrény u dospělých;
- léčbě noční enurézy u dětí od 6 let po vyloučení organické patologie, včetně spiny bifidy a s tím souvisejícími poruchami, pokud se nedosáhlo žádné odpovědi na všechny ostatní nemedikamentózní i medikamentózní terapie, včetně spasmolytik a látek příbuzných vazopresinu. Tento léčivý přípravek smí předepsat jen lékař se zkušenostmi s léčbou perzistující enurézy.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

U všech farmaceutických forem/sil nemůže být dosaženo všech režimů dávkování. Pro zahajovací dávku a případné zvýšení následující dávky má být vybrán odpovídající přípravek/síla.

#### Velká depresivní porucha

Léčba se musí zahájit nízkými dávkami, které se postupně zvyšují za pečlivého monitorování klinické odpovědi a všech důkazů nesnášenlivosti.

#### *Dospělí*

Zahajovací dávka 50 mg denně večer. V případě potřeby se dávka může po jednom týdnu postupně zvyšovat o 25 mg nebo 50 mg až do dávky 150 mg denně.

Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka.

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]>

Tablety přípravku Saroten a související názvy 75 mg lze kvůli dvěma rýhám rozdělit na tři části. Dávkování lze proto zvyšovat po 25 mg amitriptylin-hydrochloridu.

*Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním:*

Zahajovací dávka je 25 mg večer.

Denní dávka se může zvýšit až na 100 mg – 150 mg podle individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti.

Denní dávky nad 100 mg se musí užívat s opatrností.

Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka.

*Pediatrická populace*

Amitriptylin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. (viz bod 4.4).

*Délka léčby*

Antidepresivní účinek nastupuje obvykle během 2 - 4 týdnů. Léčba antidepresivy je symptomatická, a proto musí trvat přiměřeně dlouho, obvykle až 6 měsíců po zotavení, aby se zamezilo relapsu.

*Neuropatická bolest, profylaktická léčba chronické tenzní bolesti hlavy a profylaktická léčba migrény u dospělých*

Pacienti musí být titrováni individuálně na dávku poskytující dostatečnou analgezii se snesitelnými nežádoucími účinky. Obecně by se měla použít nejnižší účinná dávka po nejkratší dobu potřebnou k léčení symptomů.

*Dospělí*

Zahajovací dávka má být 10 – 25 mg večer.

Doporučené dávky jsou 25 mg - 75 mg večer. Dávky nad 100 mg musí být používány s opatrností.

Analgetický efekt obvykle nastupuje po 2 - 4 týdnech podávání.

*Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním*

Doporučená zahajovací dávka má být 10 mg – 25 mg večer.

Dávky nad 75 mg se musí užívat s opatrností.

Obecně se doporučuje léčbu zahájit dávkou v dolní části rozmezí doporučovaného pro dospělé. Dávka se může zvýšit podle individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti.

*Pediatrická populace*

Amitriptylin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože jeho bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. (viz bod 4.4).

*Délka léčby*

*Neuropatická bolest*

Léčba je symptomatická, a měla by proto trvat přiměřeně dlouho. U mnoha pacientů to může být až několik let. Doporučuje se pravidelně přehodnotit, zda pokračování léčby je pro daného pacienta stále vhodné.

### *Profylaktická léčba tenzní bolesti hlavy a profylaktická léčba migrény u dospělých*

Léčba musí trvat přiměřeně dlouho. Doporučuje se pravidelné přehodnocení, aby se potvrdilo, zda je pokračování léčby pro pacienta stále vhodné.

### Enuresis nocturna

#### *Pediatrická populace*

Doporučené dávky pro:

- děti ve věku 6 až 10 let: 10 mg – 20 mg. Pro tuto věkovou skupinu musí být použita vhodnější léková forma.
- děti ve věku 11 let a starší: 25 mg - 50 mg denně.

Dávka se musí zvyšovat postupně.

Dávka má být podávána 1-1½ hodiny před spaním.

Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.

#### *Délka léčby*

Maximální doba léčby nemá přesáhnout 3 měsíce.

Pokud jsou zapotřebí opakované kúry amitriptylinu, je třeba lékařskou kontrolu provádět každé 3 měsíce.

Při ukončení léčby se amitriptylin musí vysazovat postupně.

### Zvláštní populace

#### *Snížená funkce ledvin*

Pacientům se selháním ledvin se tento léčivý přípravek může dávat v obvyklých dávkách.

#### *Snížená funkce jater*

Doporučuje se pečlivé dávkování, a pokud je to možné, stanovení hladin v séru.

#### *Inhibitory CYP2D6 cytochromu P450*

Pokud se k léčbě amitriptylinem přidává silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin), má se v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvážit snížení dávky amitriptylinu (viz bod 4.5).

#### *Známí pomalí metabolizátoři CYP2D6 nebo CYP2C19*

Tito pacienti mohou mít vyšší koncentrace amitriptylinu a jeho aktivního metabolitu nortriptylinu v plasmě. Mělo by se zvážit 50% snížení doporučené zahajovací dávky.

### Způsob podání

Saroten a související názvy jsou určeny k perorálnímu podání.

<[Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním]

Tobolky se mají zapít vodou.

Je však také možno tobolky otevřít a pelety spolknout a zapít studeným nápojem nebo zajíst např. jogurtem. Pelety se nesmí žvýkat. >



<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]

Saroten retard Tabs 75 mg jsou dělitelné tablety s prodlouženým uvolňováním s dvěma půlicími rýhami. Půlicí rýha usnadňuje rozlomení tablety s prodlouženým uvolňováním na 3 části. Ty části, které nejsou aktuálně potřeba, lze do příštího podání uložit do zásobníku na tablety (pod víčko). Tablety se mají polknout celé a zapít vodou nezávisle na jídle. >

#### Ukončení léčby

Při ukončování terapie je třeba lék vysazovat postupně v průběhu několika týdnů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nedávno prodělaný infarkt myokardu. Srdeční blokáda libovolného stupně nebo poruchy srdečního rytmu a insuficience koronárních arterií.

Souběžná léčba inhibitory monoaminoxidázy (MAO) je kontraindikována (viz bod 4.5). Současné podávání amitriptylinu a MAO může vyvolat serotoninový syndrom (kombinace symptomů, které mohou zahrnovat agitovanost, zmatenost, třes, myoklonii a hypertermii).

Léčba amitriptylinem smí být zahájena 14 dnů po vysazení ireverzibilních neselektivních IMAO a minimálně jeden den po vysazení reverzibilního moklobemidu. Léčba IMAO smí být zahájena 14 dnů po vysazení amitriptylinu.

Závažné onemocnění jater.

U dětí do 6 let.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U vysokých dávek je pravděpodobný výskyt srdečních arytmií a těžké hypotenze. Může k nim dojít i u pacientů s preexistujícím srdečním onemocněním užívajících normální dávky.

#### Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a arytmie. Opatrnosti je třeba u pacientů s významnou bradykardií, pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním nebo u pacientů užívajících současně léky prodlužující QT interval. Je známo, že poruchy elektrolytů (hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnezémie) zvyšují riziko arytmie.

Anestetika podávaná během terapie tri/tetracyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko arytmií a hypotenze. Je-li to možné, tento léčivý přípravek několik dní před operací vysadte. Je-li nevyhnutelný urgentní zákrok, anesteziolog musí být informován o tom, že pacient je léčen tímto přípravkem.

Velké opatrnosti je třeba v případě podávání amitriptylinu pacientům s hypertyreózou nebo pacientům užívajícím léky na štítnou žlázu, protože může dojít k srdečním arytmiím.

Zejména starší pacienti jsou náchylní k ortostatické hypotenzi.

Tento léčivý přípravek se musí používat s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami, retencí moči, hypertrofií prostaty, hypertyreózou, paranoidní symptomatologií a pokročilým onemocněním jater nebo kardiovaskulárním onemocněním, stenózou pyloru a paralytickým ileem.

U pacientů se vzácně se vyskytující mělkou přední oční komorou a úzkým komorovým úhlem mohou být vlivem dilatace pupily vyprovokovány ataky akutního glaukomu.

### Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškození a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

U maniodepresivních pacientů může dojít k přesmyku do manické fáze; pokud se pacient do manické fáze dostane, amitriptylin se musí vysadit.

Stejně jako jiné psychotropní látky, i amitriptylin může modifikovat odpovědi inzulínu a glukózy, což může vyvolat potřebu úpravy antidiabetické terapie u diabetických pacientů; rovnováhu glukózy u pacienta může kromě toho ovlivnit i samo depresivní onemocnění.

Při podání tricyklických antidepresiv s anticholinergiky nebo neuroleptiky byla hlášena hyperpyrexie, zejména za teplého počasí.

Náhlé vysazení dlouhodobé terapie může vyvolat abstinční symptomy, například bolest hlavy, malátnost, insomnií a podrážděnost.

U pacientů dostávajících SSRI se amitriptylin musí používat s opatrností (viz body 4.2 a 4.5).

### Enuresis nocturna

Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.

Amitriptylin podávaný kvůli enuréze se nesmí kombinovat s anticholinergiky.

Sebevražedné myšlenky a chování při léčbě antidepresivy se mohou vyskytnout i v časných fázích léčby jiných poruch než deprese. Při léčbě pacientů s enurézou je proto třeba dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresí.

### Pediatrická populace

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících ve vztahu k růstu, dospívání a kognitivnímu a behaviorálnímu vývoji nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

<[Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním]

### Pomocné látky

Pelety v tobolce obsahují sacharózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo sacharózo-isomaltázové deficienci by tento přípravek neměli užívat. >

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Potenciál amitriptylinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky

###### Kontraindikované kombinace

*IMAO (neselektivní a selektivní A (moklobemid) a B (selegilin))* – riziko „serotoninového syndromu“ (viz bod 4.3).

###### Nedoporučené kombinace

*Sympatomimetika:* Amitriptylin může potencovat kardiovaskulární účinky adrenalinu, efedrinu, isoprenalinu, noradrenalinu, fenylefrinu a fenylpropanolaminu (obsažených například v lokálních i celkových anestetikách a přípravcích určených k dekonesci nosní sliznice).

*Adrenergní blokátory neuronů:* Tricyklická antidepresiva mohou působit proti antihypertenzním účinkům centrálně působících antihypertenziv, například guanethidinu, betanidinu, reserpinu, klonidinu a methyldopy. Při léčbě tricyklickými antidepresivy se doporučuje revidovat veškerou antihypertenzní terapii.

*Anticholinergika:* Tricyklická antidepresiva mohou potencovat účinky anticholinergik na oči, centrální nervový systém, střeva a močový měchýř; kvůli zvýšenému riziku paralytického ileu, hyperpyrexie apod. je třeba se vyhnout jejich současnému podávání.

*Léčiva prodlužující QT interval* včetně antiarytmik, například chinidinu, antihistaminik astemizolu a terfenadinu, některých antipsychotik (zejména pimozidu a sertindolu), cisapridu, halofantrinu a sotalolu mohou při používání společně s tricyklickými antidepresivy zvýšit pravděpodobnost komorových arytmií.

Při současném podávání amitriptylinu a methadonu buďte opatrní kvůli možnosti aditivního účinku na interval QT a zvýšení rizika závažných kardiovaskulárních účinků.

Opatrnost se rovněž doporučuje u společného podávání amitriptylinu a diuretik vyvolávajících hypokalemii (např. furosemid).

*Thioridazin:* Je třeba se vyhnout společnému podávání amitriptylinu a thioridazinu (substrát CYP2D6) kvůli inhibici metabolismu thioridazinu a následně zvýšenému riziku srdečních nežádoucích účinků.

*Tramadol:* Současné užití tramadolu (substrát CYP2D6) a tricyklických antidepresiv (TCA), například amitriptylinu, zvyšuje riziko epileptických záchvatů a serotoninového syndromu. Tato kombinace může kromě toho inhibovat metabolismus tramadolu na aktivní metabolit, a tak zvyšovat koncentraci tramadolu, která by mohla vyvolat opioidní toxicitu.

*Antifungální přípravky,* například flukonazol a terbinafin, zvyšují koncentrace tricyklických antidepresiv v séru a doprovednou toxicitu. Vyskytly se synkopy a torsade de pointes.

###### Kombinace vyžadující opatrnost

*Látky tlumící CNS:* Amitriptylin může zvýšit sedativní účinky alkoholu, barbiturátů a dalších látek tlumících CNS.

## Potenciál ostatních léčivých přípravků ovlivnit amitriptylin

Tricyklická antidepresiva (TCA) včetně amitriptylinu jsou primárně metabolizována izoenzymy CYP2D6 a CYP2C19 jaterního cytochromu P450. Tyto enzymy jsou v populaci polymorfni. Do metabolismu amitriptylinu jsou zapojeny i další isoenzymy - CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9.

*Inhibitory CYP2D6:* Isoenzym CYP2D6 může být inhibován řadou léčiv, například neuroleptiky, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, beta blokátory a antiarytmiky. Jako příklad silných inhibitorů CYP2D6 lze uvést bupropion, fluoxetin, paroxetin a chinidin. Tato léčiva mohou vyvolat značné snížení metabolismu TCA a výrazné zvýšení koncentrací v plasmě. V případech, kdy se má TCA podávat společně s jiným přípravkem, který je známým inhibitorem CYP2D6, by se mělo zvážit monitorování hladin TCA v plasmě. Možná bude zapotřebí upravit dávku amitriptylinu (viz bod 4.2).

*Ostatní inhibitory cytochromu P450:* cimetidin, methylfenidát a blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil) mohou zvýšit hladiny tricyklických antidepresiv v plasmě a doprovodnou toxicitu. U antifungálních látek, například flukonazolu (inhibitoru CYP2C9) a terbinafinu (inhibitoru CYP2D6), bylo zjištěno, že zvyšují hladiny amitriptylinu a nortriptylinu v séru.

*Isoenzymy CYP3A4 a CYP1A2* metabolizují amitriptylin v menší míře. Bylo však prokázáno, že fluvoxamin (silný inhibitor CYP1A2) zvyšuje koncentrace amitriptylinu v plasmě. Této kombinaci je třeba se vyhnout. Klinicky relevantní interakce lze očekávat u současného používání amitriptylinu a silných inhibitorů CYP3A4, například ketokonazolu, itrakonazolu a ritonaviru.

*Tricyklická antidepresiva a neuroleptika* vzájemně inhibují svůj metabolismus, což může vést ke snížení prahu křečí a k záchvatům. Úprava dávkování těchto přípravků může být potřebná.

*Induktory cytochromu P450:* perorální antikoncepce, rifampicin, fenytoin, barbituráty, karbamazepin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mohou zvýšit metabolismus tricyklických antidepresiv a vyústit ve snížené hladiny tricyklických antidepresiv a menší antidepresivní odpověď.

*V přítomnosti ethanolu* byly zvýšeny volné koncentrace amitriptylinu v plasmě a koncentrace nortriptylinu.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

U amitriptylinu jsou k dispozici jen omezené klinické údaje ve vztahu k těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud není nezbytně nutný, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Při chronickém užívání a při podání v závěrečných týdnech těhotenství se u novorozence mohou objevit abstinenční příznaky. Mohou zahrnovat podrážděnost, hypertonii, třes, nepravidelné dýchání, špatný příjem potravy, hlasitý pláč a možné anticholinergní účinky (retence moči, zácpa).

### Kojení

Amitriptylin a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka (v množství odpovídajícím 0,6 % - 1 % dávky užití matkou). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit terapii tímto léčivým přípravkem.

## Plodnost

Amitriptylin snížil četnost březosti u potkanů (viz bod 5.3).  
Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku amitriptylinu na fertilitu u člověka.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Amitriptylin je sedativum.

Pacienti, kterým je předepsána psychotropní medikace, mohou očekávat určité zhoršení obecné pozornosti a koncentrace a mají být upozorněni na možné problémy s řízením a obsluhou strojů. Tyto nežádoucí účinky mohou být zesíleny současným užitím alkoholu.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Amitriptylin může vyvolat nežádoucí účinky podobné jako u ostatních tricyklických antidepresiv. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků, například bolest hlavy, třes, narušení pozornosti, zácpa a snížené libido, mohou být také symptomy deprese a po zlepšení depresivního stavu se obvykle zmírní.

V níže uvedeném seznamu se používá následující konvence:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA / preferovaný termín;

Velmi časté (> 1/10);

Časté (> 1/100, < 1/10);

Méně časté (> 1/1000, < 1/100);

Vzácné (> 1/10 000, < 1/1000);

Velmi vzácné (<1/10 000);

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>  |
|---|------------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému                   | Vzácné           | Útlum kostní dřeně, agranulocytóza, leukopenie, eozinofilie, trombocytopenie                                   |
| Poruchy metabolismu a výživy                          | Vzácné           | Snížená chuť k jídlu   |
|   | Není známo       | Anorexie, zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi  |
| Psychiatrické poruchy                                 | Velmi časté      | Agrese   |
|   | Časté            | Zmatenost, snížení libida, agitovanost   |
|   | Méně časté       | Hypománie, mánie, anxieta, insomnie, noční můry  |
|   | Vzácné           | Delirium (u starších pacientů), halucinace (u pacientů se schizofrenií)<br>Sebevražedné myšlenky nebo chování* |
|   | Není známo       | Paranoia   |
| Poruchy nervového systému                             | Velmi časté      | Somnolence, třes, závratě, bolest hlavy, ospalost, porucha řeči (dysartrie)                                    |
|   | Časté            | Porucha pozornosti, dysgeuzie, parestezie, ataxie  |
|   | Méně časté       | Konvulze   |
|   | Velmi vzácné     | Akatizie, polyneuropatie   |
|   | Není známo       | Extrapyramidové poruchy  |
| Poruchy oka   | Velmi časté      | Porucha akomodace  |
|   | Časté            | Mydriáza   |
|   | Velmi vzácné     | Akutní glaukom   |
| Poruchy ucha a labyrintu                              | Méně časté       | Tinitus  |
| Srdeční poruchy                                       | Velmi časté      | Palpitace, tachykardie   |
|   | Časté            | Atrioventrikulární blok, blokáda Tawarova raménka  |

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>  |
|---|------------------|--|
|   | Méně časté       | Kolapsové stavy, zhoršení srdečního selhání  |
|   | Vzácné           | Arytmie  |
|   | Velmi vzácné     | Kardiomyopatie, torsades de pointes  |
|   | Není známo       | Hyperseizivní myokarditida   |
| Cévní poruchy   | Velmi časté      | Ortostatická hypotenze   |
|   | Méně časté       | Hypertenze   |
|   | Není známo       | Hypertermie  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy            | Velmi časté      | Nazální kongesce   |
|   | Velmi vzácné     | Alergický zánět alveolů a plicní tkáň, respective (alveolitida, Löfflerův syndrom)   |
| Gastrointestinální poruchy                            | Velmi časté      | Sucho v ústech, zácpa, nauzea  |
|   | Méně časté       | Průjem, zvracení, edém jazyka  |
|   | Vzácné           | Zvětšení slinné žlázy, paralytický ileus   |
| Poruchy jater a žlučových cest                        | Vzácné           | Žloutenka  |
|   | Méně časté       | Porucha funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění)  |
|   | Není známo       | Hepatitida   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                          | Velmi časté      | Hyperhidróza   |
|   | Méně časté       | Exantém, kopřivka, otok obličeje   |
|   | Vzácné           | Alopecie, fotosenzitivní reakce  |
| Poruchy ledvin a močových cest                        | Časté            | Poruchy močení   |
|   | Méně časté       | Retence moči   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                  | Časté            | Erektivní dysfunkce  |
|   | Méně časté       | Galaktorea   |
|   | Vzácné           | Gynekomastie   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace             | Časté            | Únava, pocit žízně   |
|   | Vzácné           | Pyrexie  |
| Vyšetření   | Velmi časté      | Zvýšení tělesné hmotnosti  |
|   | Časté            | Abnormální EKG, prodloužení QT na EKG, prodloužení komplexu QRS na EKG, hyponatremie   |
|   | Méně časté       | Zvýšení nitroočního tlaku  |
|   | Vzácné           | Snížení tělesné hmotnosti<br>Abnormality v testech jaterních funkcí, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení transamináz |

\*Během léčby amitriptylinem nebo těsně po jejím skončení byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek nebo chování (viz bod 4.4).

Epidemiologické studie, především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše, ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají SSRI a TCA. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

*Anticholinergní symptomy:* Mydriáza, tachykardie, retence moči, suché sliznice, snížená motilita střev. Konvulze. Horečka. Náhlý útlum CNS. Stav sníženého vědomí s progresí do kómatu. Respirační deprese.

*Srdeční symptomy:* Arytmie (komorové tachyarytmie, torsade de pointes, komorové fibrilace). EKG charakteristicky ukazuje prodloužený interval PR, rozšíření komplexu QRS, prodloužení QT, zploštění nebo inverzi T vlny, depresi úseku ST a různé stupně srdečního bloku s progresí do srdeční zástavy. Rozšíření komplexu QRS obvykle dobře koreluje se závažností toxicity po akutním předávkování. Srdeční selhání, hypotenze, kardiogenní šok. Metabolická acidóza, hypokalemie.

**Požítí 750 mg nebo většího množství dospělým člověkem může mít za následek těžkou toxicitu. Účinky při předávkování budou potencovány současným požitím alkoholu a ostatních psychotropních látek.** Reakce na předávkování je značně individuálně variabilní. Děti jsou náchylné zejména ke kardiotoxicitě a křečím.

Po probuzení se mohou vyskytnout zmatenost, agitovanost, halucinace a ataxie.

### Léčba

1. Hospitalizace (jednotka intenzivní péče), je-li vyžadováno. Léčba je symptomatická a podpůrná.
2. Posouzení a potřebná léčba „ABC“ (airway, breathing and circulation, dýchací cesty, dýchání a oběh). Zajištění i. v. přístupu. Pečlivé monitorování i ve zdánlivě nekomplikovaných případech.
3. Provéřte klinické příznaky. Kontrola urey a elektrolytů – zjišťování nízké hladiny draslíku a monitorování vylučování moči. Kontrola plynů v arteriální krvi – zjišťování acidózy. Proveďte elektrokardiografii – zjišťování hodnoty QRS >0,16 sekund.
4. Ve smíšeném předávkování nedávejte flumazenil ke zrušení toxicity benzodiazepinů.
5. Výplach žaludku zvažujte jen do jedné hodiny od potenciálně fatálního předávkování.
6. Podejte 50 g medicínálního uhlí do jedné hodiny od požití.
7. V případě potřeby udržujte průchodnost dýchacích cest intubací. K prevenci možné zástavy dechu se doporučuje použít respirátor. Kontinuální monitorování srdečních funkcí pomocí EKG po dobu 3 - 5 dnů. Léčba následujících stavů bude posuzována případ od případu:
  - Široké QRS intervaly, srdeční selhání a ventrikulární arytmie
  - Oběhové selhání
  - Hypotenze
  - Hypertermie
  - Konvulze
  - Metabolická acidóza.
8. Neklid a konvulze je možno léčit diazepamem.
9. Pacienti se známkami toxicity mají být monitorováni nejméně 12 hodin.
10. Monitorování rhabdomyolýzy, pokud je pacient v bezvědomí po značně dlouhou dobu.
11. Vzhledem k tomu, že předávkování je často záměrné, pacienti se mohou pokusit o sebevraždu jinými prostředky během zotavovací fáze. U této skupiny přípravků došlo k úmrtím úmyslným nebo náhodným předávkováním.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva – neselektivní inhibitor zpětného vychytávání monoaminů (tricyklické antidepresivum).

ATC kód: N06AA09

### Mechanismus účinku

Amitriptylin je tricyklické antidepresivum a analgetikum. Má výrazné anticholinergní a sedativní vlastnosti. Zabraňuje zpětnému vychytávání, a tak inaktivaci noradrenalinu a serotoninu v nervových ukončeních. Prevence zpětného vychytávání těchto monoaminových neurotransmiterů potencuje jejich účinek v mozku. To pravděpodobně souvisí s antidepresivním působením.

Mechanismus účinku zahrnuje také blokování iontových kanálů pro sodík, draslík a NMDA na centrální úrovni i na úrovni míchy. Působení noradrenalinu, sodíku a NMDA jsou známé mechanismy zapojené v léčbě neuropatické bolesti, profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy a profylaxe migrény. Působení amitriptylinu na snížení bolesti není spojeno s jeho antidepresivními vlastnostmi.

Tricyklická antidepresiva mají různě silnou afinitu k muskarinovým a histaminovým H1 receptorům.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu byla prokázána v léčbě následujících indikací u dospělých:

- velká depresivní porucha;
- neuropatická bolest;
- profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy;
- profylaxe migrény.

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu byla prokázána v léčbě noční enurézy u dětí od 6 let (viz bod 4.1).

Doporučené dávky jsou uvedeny v bodu 4.2. U pouze hospitalizovaných pacientů s těžkou depresí byly použity dávky až 200 mg denně a příležitostně až 300 mg denně.

Antidepresivní a analgetický účinek obvykle nastupuje po 2 -4 týdnech, sedativní působení není opožděno.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

<[Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním]

#### *Potahované tablety*

Po perorálním podání tablet je maximálních sérových hladin dosaženo za 4 hodiny.

( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  hodin; rozsah 1,93 – 7,98 hodin). Po perorálním podání 50 mg je průměrná hodnota  $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$  ng/ml; rozsah 10,85 - 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; rozsah 39,06 - 164,52 ng/ml). Průměrná absolutní biologická dostupnost po perorálním podání je 53 % ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ ; rozsah 0,219-0,756).

#### *Tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním*

Na rozdíl od tablet, kde křivka koncentrace v séru ukazuje výrazné počáteční maximum, křivka u tobolek stoupá pomalu do plató, jehož koncentrace je nižší než maximum u tablet.  $t_{max} = 7,1 \pm 1,9$  hodin; rozsah 2,0 - 10,0 hodin. Po perorálním podání 50 mg je střední  $C_{max} = 21,5 \pm 9,0$  ng/ml; rozsah 13,2 - 35,8 ng/ml ( $77,5 \pm 32,4$  nmol/l). >

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]

Na rozdíl od tablet, kde křivka koncentrace v séru ukazuje výrazné počáteční maximum, křivka u tablet s řízeným uvolňováním stoupá pomalu do plató, jehož koncentrace je nižší než maximum u tablet. Maximální koncentrace v plasmě se dosahuje již za 1 až 5 (-8) hodin. Systémová biologická dostupnost je asi 50 % intravenózní injekce. >



## Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ( $V_d$ )<sub>β</sub> odhadnutý po intravenózním podání je 1 221 l±280 l; rozsah 769 - 1 702 l (16±3 l/kg).

Vazba na plasmatické proteiny je asi 95 %.

Amitriptylin a jeho hlavní metabolit nortriptylin procházejí placentární bariérou.

U kojících matek se amitriptylin a nortriptylin v malém množství vylučují do mateřského mléka. Poměr koncentrace v mléce ke koncentraci v plasmě žen je asi 1:1. Odhadovaná denní expozice kojence (amitriptylin + nortriptylin) tvoří průměrně 2 % odpovídajících dávek amitriptylinu v přepočtu na hmotnost matky (v mg/kg) (viz bod 4.6).

## Biotransformace

Metabolismus amitriptylinu *in vitro* probíhá hlavně demethylací (CYP2C19, CYP3A4) a hydroxylací (CYP2D6), následovanými konjugací s kyselinou glukuronovou. Dále se zapojují i izoenzymy CYP1A2 a CYP2C9. Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem. Hlavním aktivním metabolitem je sekundární amin, nortriptylin.

Nortriptylin je silnější inhibitor vychytávání noradrenalinu než serotoninu, zatímco amitriptylin inhibuje vychytávání noradrenalinu i serotoninu stejně dobře. Další metabolity, například cis- a trans-10-hydroxyamitriptylin a cis- a trans-10-hydroxynortriptylin mají stejný profil jako nortriptylin, ale značně slabší. Demethylnortriptylin a amitriptylin-N-oxid se v plasmě vyskytují jen v nepatrném množství; druhá jmenovaná látka je prakticky inaktivní. Všechny metabolity jsou méně anticholinergní než amitriptylin a nortriptylin. V plasmě co do množství převažuje 10-hydroxynortriptylin, ale většina metabolitů je konjugována.

## Eliminace

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ )<sub>β</sub> amitriptylinu po perorálním podání je asi 25 hodin (24,65±6,31 hodin; rozsah 16,49-40,36 hodin). Střední systémová clearance ( $Cl_s$ ) je 39,24±10,18 l/h, rozsah 24,53-53,73 l/h.

Vylučování probíhá hlavně močí. Renální eliminace nezměněného amitriptylinu je nevýznamná (asi 2 %).

Ustálené koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plasmě se u většiny pacientů dosahuje do týdne. Při léčbě konvenčními tabletami podávanými 3krát denně je plasmatická koncentrace ve stabilním stavu po celých 24 hodin tvořena přibližně stejnými podíly amitriptylinu a nortriptylinu.

<[Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním]

Jsou-li tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním podány večer, koncentrace amitriptylinu je nejvyšší v pozdních nočních hodinách a během dne klesá, zatímco koncentrace nortriptylinu zůstává konstantní po celých 24 hodin, a tak v denních hodinách převažuje.

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]

Když se tablety s řízeným uvolňováním podávají večer, koncentrace amitriptylinu je nejvyšší v pozdních nočních hodinách a během dne klesá, zatímco koncentrace nortriptylinu zůstává konstantní po celých 24 hodin, a tak během dne převažuje.>

### *Starší pacienti*

U starších pacientů byly prokázány delší poločasy a snížená perorální ( $Cl_o$ ) clearance vlivem snížené rychlosti metabolismu.

### *Snížení funkce jater*

Poškození jater může snížit jaterní extrakci, což může mít za následek vyšší hladiny v plasmě. Při určování dávek je u těchto pacientů zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.2).

#### *Snížená funkce ledvin*

Selhání ledvin nemá vliv na kinetiku.

#### Polymorfismus

Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem (CYP2D6 a CYP2C19) (viz bod 4.2).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plasmě se u jednotlivých pacientů značně liší a nebyla zjištěna žádná jednoduchá korelace s terapeutickou odpovědí.

Terapeutické koncentrace v plasmě u velké deprese se pohybují kolem 80 – 200 ng/ml ( $\approx$  280 - 700 nmol/l) (pro amitriptylin + nortriptylin). Hladiny nad 300 - 400 ng/ml jsou spojeny se zvýšeným rizikem poruch srdečního vedení ve smyslu prodloužení komplexu QRS nebo AV bloku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Amitriptylin v horním mikromolárním rozsahu terapeutických koncentrací v plasmě inhiboval iontové kanály odpovědné za repolarizaci srdce (hERG kanály). Amitriptylin proto může zvýšit riziko srdeční arytmie (viz bod 4.4).

Genotoxický potenciál amitriptylinu byl zkoumán v různých studiích *in vitro* a *in vivo*. Přestože tyto výzkumy došly k částečně si protirečícím výsledkům, nelze vyloučit zejména potenciál indukovat chromozomové aberace. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly prováděny.

V reprodukčních studiích nebyly pozorovány teratogenní účinky u myši, potkanů ani králíků, když byl amitriptylin podáván perorálně v dávkách 2 - 40 mg/kg/den (až 13krát více než maximální doporučená dávka amitriptylinu pro člověka 150 mg/den nebo 3 mg/kg/den u pacienta o hmotnosti 50 kg). Literární údaje však uvádějí riziko malformací a zpoždění osifikace u myši, křečků, potkanů a králíků při dávkách přesahující 9 – 33násobně maximální doporučenou dávku. Mohlo to mít spojitost s účinkem na fertilitu potkanů, konkrétně na nižší četnost březosti. Důvod účinku na fertilitu není známý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.5 Druh obalu a obsah balení <a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci>**

[Doplní se na národní úrovni]

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Doplní se na národní úrovni]

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[Doplní se na národní úrovni]

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Saroten a související názvy 10 mg potahované tablety  
Saroten a související názvy 25 mg potahované tablety  
Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

## 3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

<[Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety]  
Tabletu lze rozdělit na 4 stejné dávky.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Saroten a související názvy je indikován k:

- léčbě velké deprese u dospělých;
- léčbě neuropatické bolesti u dospělých;
- profylaktická léčba chronické tenzní bolesti hlavy u dospělých (CTTH);
- profylaktická léčba migrény u dospělých;
- léčbě noční enurézy u dětí od 6 let po vyloučení organické patologie, včetně spiny bifidy a s tím souvisejícími poruchami, pokud se nedosáhlo žádné odpovědi na všechny ostatní nemedikamentózní i medikamentózní terapie, včetně spasmolytik a látek příbuzných vazopresinu. Tento léčivý přípravek smí předepsat jen lékař se zkušenostmi s léčbou perzistující enurézy.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

U všech farmaceutických forem/sil nemůže být dosaženo všech režimů dávkování. Pro zahajovací dávku a případné zvýšení následující dávky má být vybrán odpovídající přípravek/síla.

#### Velká deprese

Léčba se musí zahájit nízkými dávkami, které se postupně zvyšují za pečlivého monitorování klinické odpovědi a všech důkazů nesnášenlivosti.

#### *Dospělí*

Zahajovací dávka 25 mg dvakrát denně (50 mg denně). V případě potřeby se dávka může postupně zvyšovat o 25 mg obden až do dávky 150 mg denně, rozdělené do dvou dávek.

Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka.

*Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním:*  
Zpočátku 10 mg - 25 mg denně.

Denní dávka se může zvýšit až na 100 mg – 150 mg rozdělených do dvou dávek, podle individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti.  
Dávky nad 100 mg se musí užívat s opatrností.

Udržovací dávka je nejnižší účinná dávka.

#### *Pediatrická populace*

Amitryptilin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. (viz bod 4.4).

#### Délka léčby

Antidepresivní účinek nastupuje obvykle během 2 - 4 týdnů. Léčba antidepresivy je symptomatická, a proto musí trvat přiměřeně dlouho, obvykle až 6 měsíců po zotavení, aby se zamezilo relapsu.

Neuropatická bolest, profylaktická léčba chronické tenzní bolesti hlavy a profylaktická léčba migrény  
Pacienti musí být titrováni individuálně na dávku poskytující dostatečnou analgezii se snesitelnými nežádoucími účinky. Obecně by se měla použít nejnižší účinná dávka po nejkratší dobu potřebnou k léčení symptomů.

#### *Dospělí*

Doporučené dávky jsou denně 25 mg – 75 mg večer. Dávky nad 100 mg musí být používány s opatrností.

Zahajovací dávka má být 10 mg - 25 mg večer. Dávky se mohou každých 3 - 7 dnů zvyšovat o 10 mg - 25 mg podle tolerance.

Dávku je možno užívat jednou denně nebo ji rozdělit do dvou dávek. Jednotlivé dávky nad 75 mg se nedoporučují.

Analgetický efekt obvykle nastupuje po 2 - 4 týdnech podávání.

*Starší pacienti (nad 65 let a pacienti s kardiovaskulárním onemocněním):*

Doporučená zahajovací dávka je 10 mg - 25 mg večer.  
Dávky nad 75 mg se musí užívat s opatrností.

Obecně se doporučuje léčbu zahájit dávkou v dolní části rozmezí doporučovaného pro dospělé. Dávka se může zvýšit podle individuální odpovědi pacienta a snášenlivosti.

#### *Pediatrická populace*

Amitryptilin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny. (viz bod 4.4).

#### Délka léčby

#### Neuropatická bolest

Léčba je symptomatická, a měla by proto trvat přiměřeně dlouho. U mnoha pacientů to může být až několik let. Doporučuje se pravidelně hodnotit, zda pokračování léčby je pro daného pacienta stále vhodné.

### Profylaktická léčba tenzní bolesti hlavy a profylaktická léčba migrény u dospělých

Léčba musí trvat přiměřeně dlouho. Doporučuje se pravidelné přehodnocení, aby se potvrdilo, zda je pokračování léčby pro pacienta stále vhodné.

### Enuresis nocturna

#### *Pediatrická populace*

Doporučené dávky pro:

- děti ve věku 6 až 10 let: 10 mg – 20 mg denně. Pro tuto věkovou skupinu musí být použita vhodnější léková forma.
- děti ve věku 11 let a starší: 25 mg – 50 mg denně

Dávka se musí zvyšovat postupně.

Dávka se podává 1-1½ hodiny před spaním.

Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.

Maximální doba léčby nemá přesáhnout 3 měsíce.

Pokud jsou zapotřebí opakované kúry amitriptylinu, je třeba lékařskou kontrolu provádět každé 3 měsíce.

Při ukončení léčby se amitriptylin musí vysazovat postupně.

### Zvláštní populace

#### *Snížená funkce ledvin*

Pacientům se selháním ledvin se tento léčivý přípravek může dávat v obvyklých dávkách.

#### *Snížená funkce jater*

Doporučuje se pečlivé dávkování, a pokud je to možné, stanovení hladin v séru.

#### *Inhibitory CYP2D6 cytochromu P450*

Pokud se k léčbě amitriptylinem přidává silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin), má se v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvážit snížení dávky amitriptylinu (viz bod 4.5).

#### *Známí pomalí metabolizátoři CYP2D6 nebo CYP2C19*

Tito pacienti mohou mít vyšší koncentrace amitriptylinu a jeho aktivního metabolitu nortriptylinu v plasmě. Mělo by se zvážit 50% snížení doporučené zahajovací dávky.

### Způsob podání

Saroten a související názvy jsou určeny k perorálnímu podání.

<[Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety]

Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety jsou dělitelné tablety se třemi půlicími rýhami. Půlicí rýha usnadňuje rozlomení tablety na 4 části (12,5 mg/část). Ty části, které nejsou aktuálně potřeba, lze do příštího podání uložit do zásobníku na tablety (pod víčko). >

Tablety se musí zapít vodou.

## Ukončení léčby

Při ukončování terapie je třeba lék vysazovat postupně v průběhu několika týdnů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nedávno prodělaný infarkt myokardu. Srdeční blokáda libovolného stupně nebo poruchy srdečního rytmu a insuficience koronárních arterií.

Souběžná léčba inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) je kontraindikována (viz bod 4.5). Současné podávání amitriptylinu a IMAO může vyvolat serotoninový syndrom (kombinace symptomů, které mohou zahrnovat agitovanost, zmatenost, třes, myoklonii a hypertermii).

Léčba amitriptylinem smí být zahájena 14 dnů po vysazení ireverzibilních neselektivních IMAO a minimálně jeden den po vysazení reverzibilního moklobemidu. Léčba IMAO smí být zahájena 14 dnů po vysazení amitriptylinu.

Závažné onemocnění jater.

U dětí do 6 let.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U vysokých dávek je pravděpodobný výskyt srdečních arytmií a těžké hypotenze. Může k nim dojít i u pacientů s preexistujícím srdečním onemocněním, užívajících normální dávky.

#### Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a arytmie. Opatrnosti je třeba u pacientů s významnou bradykardií, pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním nebo u pacientů užívajících současně léky prodlužující QT interval. Je známo, že poruchy elektrolytů (hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnezemie) zvyšují riziko arytmie.

Anestetika podávaná během terapie tri/tetracyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko arytmií a hypotenze. Je-li to možné, tento léčivý přípravek několik dní před operací vysadte. Je-li nevyhnutelný urgentní zákrok, anesteziolog musí být informován o tom, že pacient je léčen tímto přípravkem.

Velké opatrnosti je třeba v případě podávání amitriptylinu pacientům s hypertyreózou nebo pacientům užívajícím léky na štítnou žlázu, protože může dojít k srdečním arytmiím.

Zejména starší pacienti jsou náchylní k ortostatické hypotenzii.

Tento léčivý přípravek se musí používat s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami, retencí moči, hypertrofií prostaty, hypertyreózou, paranoidní symptomatologií a pokročilým onemocněním jater nebokardiovaskulárním onemocněním, stenózou pyloru a paralytickým ileem.

U pacientů se vzácně se vyskytující mělkou přední oční komorou a úzkým komorovým úhlem mohou být vlivem dilatace pupily vyprovokovány ataky akutního glaukomu.

#### Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by

být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivou.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoli zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

U maniodepresivních pacientů může dojít k přesmyku do manické fáze; pokud se pacient do manické fáze dostane, amitriptylin se musí vysadit.

Stejně jako jiné psychotropní látky, i amitriptylin může modifikovat odpovědi inzulínu a glukózy, což může vyvolat potřebu úpravy antidiabetické terapie u diabetických pacientů; rovnováhu glukózy u pacienta může kromě toho ovlivnit i samo depresivní onemocnění.

Při podání tricyklických antidepresiv s anticholinergiky nebo neuroleptiky byla hlášena hyperpyrexie, zejména za teplého počasí.

Náhlé vysazení dlouhodobé terapie může vyvolat abstinenci symptomy, například bolest hlavy, malátnost, insomnií a podrážděnost.

U pacientů dostávajících SSRI se amitriptylin musí používat s opatrností (viz body 4.2 a 4.5).

#### Enuresis nocturna

Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.

Amitriptylin podávaný kvůli enuréze se nesmí kombinovat s anticholinergiky.

Sebevražedné myšlenky a chování při léčbě antidepresiv se mohou vyskytnout i v časných fázích léčby jiných poruch než deprese. Při léčbě pacientů s enurézou je proto třeba dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresí.

#### Pediatrická populace

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících ve vztahu k růstu, dospívání a kognitivnímu a behaviorálnímu vývoji nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

#### Pomocné látky

Tablety obsahují laktózu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy a malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Potenciál amitriptylinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky**

##### Kontraindikované kombinace

*IMAO (neselektivní a selektivní A (moklobemid) a B (selegilin))* – riziko „serotoninového syndromu“ (viz bod 4.3).



## Nedoporučené kombinace

*Sympatomimetika:* Amitriptylin může potencovat kardiovaskulární účinky adrenalinu, efedrinu, isoprenalinu, noradrenalinu, fenylefrinu a fenylpropanolaminu (obsažených například v lokálních i celkových anestetikách a přípravcích určených k dekonesci nosní sliznice).

*Adrenergní blokátory neuronů:* Tricyklická antidepresiva mohou působit proti antihypertenzním účinkům centrálně působících antihypertenziv, například guanethidinu, betanidinu, reserpinu, klonidinu a methyldopy. Při léčbě tricyklickými antidepresivy se doporučuje revidovat veškerou antihypertenzní terapii.

*Anticholinergika:* Tricyklická antidepresiva mohou potencovat účinky anticholinergik na oči, centrální nervový systém, střeva a močový měchýř; kvůli zvýšenému riziku paralytického ileu, hyperpyrexie apod. je třeba se vyhnout jejich současnému podávání.

*Léčiva prodlužující QT interval* včetně antiarytmik, například chinidinu, antihistaminik astemizolu a terfenadinu, některých antipsychotik (zejména pimozidu a sertindolu), cisapridu, halofantrinu a sotalolu mohou při používání společně s tricyklickými antidepresivy zvýšit pravděpodobnost komorových arytmií.

Při současném podávání amitriptylinu a methadonu buďte opatrní kvůli možnosti aditivního účinku na interval QT a zvýšení rizika závažných kardiovaskulárních účinků.

Opatrnost se rovněž doporučuje u společného podávání amitriptylinu a diuretik vyvolávajících hypokalemii (např. furosemid).

*Thioridazin:* Je třeba se vyhnout společnému podávání amitriptylinu a thioridazinu (substrát CYP2D6) kvůli inhibici metabolismu thioridazinu a následně zvýšenému riziku srdečních nežádoucích účinků.

*Tramadol:* Současné užití tramadolu (substrát CYP2D6) a tricyklických antidepresiv (TCA), například amitriptylinu, zvyšuje riziko epileptických záchvatů a serotoninového syndromu. Tato kombinace může kromě toho inhibovat metabolismus tramadolu na aktivní metabolit, a tak zvyšovat koncentraci tramadolu, která by mohla vyvolat opioidní toxicitu.

*Antifungální přípravky,* například flukonazol a terbinafin, zvyšují koncentrace tricyklických antidepresiv v séru a doprovodnou toxicitu. Vyskytly se synkopy a torsade de pointes.

## Kombinace vyžadující opatrnost

*Látky tlumící CNS:* Amitriptylin může zvýšit sedativní účinky alkoholu, barbiturátů a dalších látek tlumících CNS.

## **Potenciál ostatních léčivých přípravků ovlivnit amitriptylin**

Tricyklická antidepresiva (TCA) včetně amitriptylinu jsou primárně metabolizována izoenzymy CYP2D6 a CYP2C19 jaterního cytochromu P450. Tyto enzymy jsou v populaci polymorfni. Do metabolismu amitriptylinu jsou zapojeny i další isoenzymy - CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9.

*Inhibitory CYP2D6:* Izoenzym CYP2D6 může být inhibován řadou léčiv, například neuroleptiky, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, beta blokátory a antiarytmiky. Jako příklad silných inhibitorů CYP2D6 lze uvést bupropion, fluoxetin, paroxetin a chinidin. Tato léčiva mohou vyvolat značné snížení metabolismu TCA a výrazné zvýšení koncentrací v plasmě. V případech, kdy se má TCA podávat společně s jiným přípravkem, který je známým inhibitorem CYP2D6, by se mělo zvážit monitorování hladin TCA v plasmě. Možná bude zapotřebí upravit dávku amitriptylinu (viz bod 4.2).

*Ostatní inhibitory cytochromu P450:* cimetidin, methylfenidát a blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil) mohou zvýšit hladiny tricyklických antidepresiv v plasmě a doprovodnou toxicitu. U antifungálních látek, například flukonazolu (inhibitoru CYP2C9) a terbinafinu (inhibitoru CYP2D6), bylo zjištěno, že zvyšují hladiny amitriptylinu a nortriptylinu v séru.

*Izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2* metabolizují amitriptylin v menší míře. Bylo však prokázáno, že fluvoxamin (silný inhibitor CYP1A2) zvyšuje koncentrace amitriptylinu v plasmě. Této kombinaci je třeba se vyhnout. Klinicky relevantní interakce lze očekávat u současného používání amitriptylinu a silných inhibitorů CYP3A4, například ketokonazolu, itraconazolu a ritonaviru.

*Tricyklická antidepresiva a neuroleptika* vzájemně inhibují svůj metabolismus, což může vést ke snížení prahu křečí a k záchvatům. Úprava dávkování těchto přípravků může být potřebná.

*Induktory cytochromu P450:* perorální antikoncepce, rifampicin, fenytoin, barbituráty, karbamazepin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mohou zvýšit metabolismus tricyklických antidepresiv a vyústit ve snížené hladiny tricyklických antidepresiv a menší antidepresivní odpověď.

*V přítomnosti ethanolu* byly zvýšeny volné koncentrace amitriptylinu v plasmě a koncentrace nortriptylinu.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

U amitriptylinu jsou k dispozici jen omezené klinické údaje ve vztahu k těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud není nezbytně nutný, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Při chronickém užívání a při podání v závěrečných týdnech těhotenství se u novorozence mohou objevit abstinenční příznaky. Mohou zahrnovat podrážděnost, hypertonii, třes, nepravidelné dýchání, špatný příjem potravy, hlasitý pláč a možné anticholinergní účinky (retence moči, zácpa).

##### Kojení

Amitriptylin a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka (v množství odpovídajícím 0,6 % - 1 % dávky užití matkou). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit terapii tímto léčivým přípravkem.

##### Plodnost

Amitriptylin snížil četnost březosti u potkanů (viz bod 5.3).

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku amitriptylinu na fertilitu člověka.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Amitriptylin je sedativum.

Pacienti, kterým je předepsána psychotropní medikace, mohou očekávat určité zhoršení obecné pozornosti a koncentrace a mají být upozorněni na možné problémy s řízením a obsluhou strojů. Tyto nežádoucí účinky mohou být zesíleny současným užitím alkoholu.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Amitriptylin může vyvolat nežádoucí účinky podobné jako u ostatních tricyklických antidepresiv. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků, například bolest hlavy, třes, narušení pozornosti, zácpa a snížené libido, mohou být také symptomy deprese a po zlepšení depresivního stavu se obvykle zmírňují.

V níže uvedeném seznamu se používá následující konvence:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA /preferovaný termín;

Velmi časté frekvence (> 1/10);

Časté (> 1/100, < 1/10);

Méně časté (> 1/1,000, < 1/100);

Vzácné (> 1/10,000, < 1/1,000);

Velmi vzácné (<1/10,000);

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>  |
|---|------------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému                   | Vzácné           | Útlum kostní dřeně, agranulocytóza, leukopenie, eozinofilie, trombocytopenie                                   |
| Poruchy metabolismu a výživy                          | Vzácné           | Snížená chuť k jídlu   |
|   | Není známo       | Anorexie, zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi  |
| Psychiatrické poruchy                                 | Velmi časté      | Agrese   |
|   | Časté            | Zmatenost, snížení libida, agitovanost   |
|   | Méně časté       | Hypománie, mánie, anxieta, insomnie, noční můry  |
|   | Vzácné           | Delirium (u starších pacientů), halucinace (u pacientů se schizofrenií)<br>Sebevražedné myšlenky nebo chování* |
|   | Není známo       | Paranoia   |
| Poruchy nervového systému                             | Velmi časté      | Somnolence, třes, závratě, bolest hlavy, ospalost, porucha řeči (dysartrie)                                    |
|   | Časté            | Porucha pozornosti, dysgeuzie, parestezie, ataxie  |
|   | Méně časté       | Konvulze   |
|   | Velmi vzácné     | Akatizie, polyneuropatie   |
|   | Není známo       | Extrapyramidové poruchy  |
| Poruchy oka   | Velmi časté      | Porucha akomodace  |
|   | Časté            | Mydriáza   |
|   | Velmi vzácné     | Akutní glaukom   |
| Poruchy ucha a labyrintu                              | Méně časté       | Tinitus  |
| Srdeční poruchy                                       | Velmi časté      | Palpitace, tachykardie   |
|   | Časté            | Atrioventrikulární blok, blokáda Tawarova raménka  |
|   | Méně časté       | Kolapsové stavy, zhoršení srdečního selhání  |
|   | Vzácné           | Arytmie  |
|   | Velmi vzácné     | Kardiomyopatie, torsades de pointes  |
|   | Není známo       | Hyperseizivní myokarditida   |
| Cévní poruchy:  | Velmi časté      | Ortostatická hypotenze   |
|   | Méně časté       | Hypertenze   |
|   | Není známo       | Hypertermie  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy            | Velmi časté      | Nazální kongesce   |
|   | Velmi vzácné     | Alergický zánět alveolů a plicní tkáně, respective (alveolitida, Löfflerův syndrom)                            |
| Gastrointestinální poruchy                            | Velmi časté      | Sucho v ústech, zácpa, nauzea  |
|   | Méně časté       | Průjem, zvracení, edém jazyka  |
|   | Vzácné           | Zvětšení slinné žlázy, paralytický ileus   |

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>  |
|---|------------------|--|
| Poruchy jater a žlučových cest                        | Vzácné           | Žloutenka  |
|   | Méně časté       | Porucha funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění)  |
|   | Není známo       | Hepatitida   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                          | Velmi časté      | Hyperhidróza   |
|   | Méně časté       | Exantém, kopřivka, otok obličeje   |
|   | Vzácné           | Alopecie, fotosenzitivní reakce  |
| Poruchy ledvin a močových cest                        | Časté            | Poruchy močení   |
|   | Méně časté       | Retence moči   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                  | Časté            | Erektivní dysfunkce  |
|   | Méně časté       | Galaktorea   |
|   | Vzácné           | Gynekomastie   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace             | Časté            | Únava, pocit žízně   |
|   | Vzácné           | Pyrexie  |
| Vyšetření   | Velmi časté      | Zvýšení tělesné hmotnosti  |
|   | Časté            | Abnormální EKG, prodloužení QT na EHG, prodloužení komplexu QRS na EKG, hyponatremie   |
|   | Méně časté       | Zvýšení nitroočního tlaku  |
|   | Vzácné           | Snížení tělesné hmotnosti<br>Abnormality v testech jaterních funkcí, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení transamináz |

\*Během léčby amitriptylinem nebo těsně po jejím skončení byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek nebo chování (viz bod 4.4).

Epidemiologické studie, především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše, ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají SSRI a TCA. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

*Anticholinergní symptomy:* Mydriáza, tachykardie, retence moči, suché sliznice, snížená motilita střev. Konvulze. Horečka. Náhlý útlum CNS. Stav sníženého vědomí s progresí do kómatu. Respirační deprese.

*Srdeční symptomy:* Arytmie (komorové tachyarytmie, torsade de pointes, komorové fibrilace). EKG charakteristicky ukazuje prodloužený interval PR, rozšíření komplexu QRS, prodloužení QT, zploštění nebo inverzi T vlny, depresi úseku ST a různé stupně srdečního bloku s progresí do srdeční zástavy. Rozšíření komplexu QRS obvykle dobře koreluje se závažností toxicity po akutním předávkování. Srdeční selhání, hypotenze, kardiogenní šok. Metabolická acidóza, hypokalemie.

**Požítí 750 mg nebo většího množství dospělým člověkem může mít za následek těžkou toxicitu. Účinky při předávkování budou potencovány současným požitím alkoholu a ostatních**

**psychotropních látek.** Reakce na předávkování je značně individuálně variabilní. Děti jsou náchylné zejména ke kardiotoxicitě a křečím.

Po probuzení se mohou vyskytnout zmatenost, agitovanost, halucinace a ataxie.

### Léčba

1. Hospitalizace (jednotka intenzivní péče), je-li vyžadováno. Léčba je symptomatická a podpůrná.
2. Posouzení a potřebná léčba „ABC“ (airway, breathing and circulation, dýchací cesty, dýchání a oběh). Zajištění i. v. přístupu. Pečlivé monitorování i ve zdnlivě nekomplikovaných případech.
3. Provéřte klinické příznaky. Kontrola urey a elektrolytů – zjišťování nízké hladiny draslíku a monitorování vylučování moči. Kontrola plynů v arteriální krvi – zjišťování acidózy. Proveďte elektrokardiografii – zjišťování hodnoty QRS>0,16 sekund.
4. Ve smíšeném předávkování nedávejte flumazenil ke zrušení toxicity benzodiazepinů.
5. Výplach žaludku zvažujte jen do jedné hodiny od potenciálně fatálního předávkování.
6. Podejte 50 g medicijního uhlí do jedné hodiny od požití.
7. V případě potřeby udržujte průchodnost dýchacích cest intubací. K prevenci možné zástavy dechu se doporučuje použít respirátor. Kontinuální monitorování srdečních funkcí pomocí EKG po dobu 3 - 5 dnů. Léčba následujících stavů bude posuzována případ od případu:
  - Široké QRS intervaly, srdeční selhání a ventrikulární arytmie
  - Oběhové selhání
  - Hypotenze
  - Hypertermie
  - Konvulze
  - Metabolická acidóza.
8. Neklid a konvulze je možno léčit diazepamem.
9. Pacienti se známky toxicity mají být monitorováni nejméně po dobu 12 hodin.
10. Monitorování rhabdomyolýzy, pokud je pacient v bezvědomí po značně dlouhou dobu.
11. Vzhledem k tomu, že předávkování je často záměrné, pacienti se mohou pokusit o sebevraždu jinými prostředky během zotavovací fáze. U této skupiny přípravků došlo k úmrtím úmyslným nebo náhodným předávkováním.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva – neselektivní inhibitor zpětného vychytávání monoaminů (tricyklické antidepresivum).

ATC kód: N06AA09

#### Mechanismus účinku

Amitriptylin je tricyklické antidepresivum a analgetikum. Má výrazné anticholinergní a sedativní vlastnosti. Zabraňuje zpětnému vychytávání, a tak inaktivaci noradrenalinu a serotoninu v nervových ukončeních. Prevence zpětného vychytávání těchto monoaminových neurotransmiterů potencuje jejich účinek v mozku. To pravděpodobně souvisí s antidepresivním působením.

Mechanismus účinku zahrnuje také blokování iontových kanálů pro sodík, draslík a NMDA na centrální úrovni i na úrovni míchy. Působení noradrenalinu, sodíku a NMDA jsou známé mechanismy zapojené v léčbě neuropatické bolesti, profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy a profylaxe migrény. Působení amitriptylinu na snížení bolesti není spojeno s jeho antidepresivními vlastnostmi.

Tricyklická antidepresiva mají různě silnou afinitu k muskarinovým a histaminovým H1 receptorům.

## Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu byla prokázána v léčbě následujících indikací u dospělých:

- velká depresivní porucha;
- neuropatická bolest;
- profylaxe chronické tenzní bolesti hlavy;
- profylaxe migrény.

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu byla prokázána v léčbě noční enurézy u dětí od 6 let (viz bod 4.1).

Doporučené dávky jsou uvedeny v bodu 4.2. U pouze hospitalizovaných pacientů s těžkou depresí byly použity dávky až 200 mg denně a příležitostně až 300 mg denně.

Antidepresivní a analgetický účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech; sedativní působení není opožděno.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

#### *Potahované tablety*

<[Saroten a související názvy 10 mg potahované tablety, Saroten a související názvy 25 mg potahované tablety]

Po perorálním podání tablet je maximálních sérových hladin dosaženo asi za 4 hodiny ( $t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$  hodin; rozsah 1,93 - 7,98 hodin. Po perorálním podání 50 mg je střední  $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$  ng/ml; rozsah 10,85 - 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l, rozsah 39,06 - 164,52 nmol/l). Střední absolutní perorální biologická dostupnost je 53 % ( $F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$ ; rozsah 0,219 - 0,756).>

< [Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety]

Po perorálním podání se amitriptylin absorbuje pomalu, ale úplně. Vzhledem k často zpožděné pasáži gastrointestinálním traktem se maximálních koncentrací v plasmě dosahuje po 1 až 5 (-8) hodinách. Systémová biologická dostupnost je asi 50 % intravenózní injekce. >

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ( $V_d$ )<sub>β</sub> odhadnutý po intravenózním podání je 1 221 l ± 280 l; rozsah 769 - 1 702 l ( $16 \pm 3$  l/kg).

Vazba na plasmatické proteiny je asi 95 %.

Amitriptylin a jeho hlavní metabolit nortriptylin procházejí placentární bariérou.

U kojících matek se amitriptylin a nortriptylin v malém množství vylučují do mateřského mléka. Poměr koncentrace v mléce ke koncentraci v plasmě u žen je asi 1:1. Odhadovaná denní expozice kojence (amitriptylin + nortriptylin) tvoří průměrně 2 % odpovídajících dávek amitriptylinu v přepočtu na hmotnost matky (v mg/kg) (viz bod 4.6).

### Biotransformace

Metabolismus amitriptylinu *in vitro* probíhá hlavně demethylací (CYP2C19, CYP3A4) a hydroxylací (CYP2D6), následovanými konjugací s kyselinou glukuronovou. Dále se zapojují i izoenzymy CYP1A2 a CYP2C9. Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem. Hlavním aktivním metabolitem je sekundární amin, nortriptylin.

Nortriptylin je silnější inhibitor vychytávání noradrenalinu než serotoninu, zatímco amitriptylin inhibuje vychytávání noradrenalinu i serotoninu stejně dobře. Další metabolity, například cis- a trans-10-hydroxyamitriptylin a cis- a trans-10-hydroxynortriptylin mají stejný profil jako

nortriptylin, ale značně slabší. Demethylnortriptylin a amitriptylin-N-oxid se v plasmě vyskytují jen v nepatrném množství; druhá jmenovaná látka je prakticky inaktivní. Všechny metabolity jsou méně anticholinergní než amitriptylin a nortriptylin. V plasmě co do množství převažuje 10-hydroxynortriptylin, ale většina metabolitů je konjugována.

### Eliminace

Eliminační poločas ( $t_{1/2\beta}$ ) amitriptylinu po perorálním podání je asi 25 hodin ( $24,65 \pm 6,31$  hodin; rozsah 16,49 - 40,36 hodin). Střední systémová clearance ( $Cl_s$ ) je  $39,24 \pm 10,18$  l/h, rozsah 24,53 - 53,73 l/h.

Vylučování probíhá hlavně močí. Renální eliminace nezměněného amitriptylinu je nevýznamná (asi 2 %).

Ustálené koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plasmě se u většiny pacientů dosahuje do týdne. Při léčbě konvenčními tabletami podávanými 3krát denně je plasmatická koncentrace ve stabilním stavu po celých 24 hodin tvořena přibližně stejnými podíly amitriptylinu a nortriptylinu.

### *Starší pacienti*

U starších pacientů byly prokázány delší poločasy a snížená perorální ( $Cl_o$ ) clearance vlivem snížené rychlosti metabolismu.

### *Snížení funkce jater*

Poškození jater může snížit jaterní extrakci, což může mít za následek vyšší hladiny v plasmě. Při určování dávek je u těchto pacientů zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.2).

### *Snížená funkce ledvin*

Selhání ledvin nemá vliv na kinetiku.

### Polymorfismus

Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem (CYP2D6 a CYP2C19) (viz bod 4.2).

### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plasmě se u jednotlivých pacientů značně liší a nebyla zjištěna žádná jednoduchá korelace s terapeutickou odpovědí.

Terapeutické koncentrace v plasmě u velké deprese se pohybují kolem 80 – 200 ng/ml ( $\approx 280 - 700$  nmol/l) (pro amitriptylin + nortriptylin). Hladiny nad 300 - 400 ng/ml jsou spojeny se zvýšeným rizikem poruch srdečního vedení ve smyslu prodloužení komplexu QRS nebo AV bloku.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Amitriptylin v horním mikromolárním rozsahu terapeutických koncentrací v plasmě inhiboval iontové kanály odpovědné za repolarizaci srdce (hERG kanály). Amitriptylin proto může zvýšit riziko srdeční arytmie (viz bod 4.4).

Genotoxický potenciál amitriptylinu byl zkoumán v různých studiích *in vitro* a *in vivo*. Přestože tyto výzkumy došly k částečně si protirečícím výsledkům, nelze vyloučit zejména potenciál indukovat chromozomové aberace. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly prováděny.

V reprodukčních studiích nebyly pozorovány teratogenní účinky u myší, potkanů ani králíků, když byl amitriptylin podáván perorálně v dávkách 2 - 40 mg/kg/den (až 13krát více než maximální doporučená dávka amitriptylinu pro člověka 150 mg/den nebo 3 mg/kg/den u pacienta o hmotnosti 50 kg). Literární údaje však uvádějí riziko malformací a zpoždění osifikace u myší, křečků, potkanů a králíků

při dávce přesahující 9 – 33násobně maximální doporučenou dávku. Mohlo to mít spojitost s účinkem na plodnost potkanů, konkrétně na nižší četnost březosti. Důvod účinku na fertilitu není známý.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.5 Druh obalu a obsah balení <a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci>**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Doplní se na národní úrovni]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[Doplní se na národní úrovni]



## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Saroten a související názvy 2 ml, 50 mg injekčního roztoku

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

## 3. LÉKOVÁ FORMA

[Doplní se na národní úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Saroten a související názvy je indikován k léčbě velké depresivní poruchy u hospitalizovaných dospělých.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### Zahajovací léčba

Léčba se musí zahájit nízkými dávkami, které se postupně zvyšují za pečlivého monitorování klinické odpovědi a všech důkazů nesnášenlivosti.

Injekční roztok přípravku Saroten se používá u hospitalizovaných pacientů zvláště k zahajovací léčbě depresivních poruch.

##### Intravenózní infuze

Přípravek X se obvykle přidává do infuzního roztoku. Denní dávka se obecně pohybuje mezi 1 a 3 ampulkami o objemu 2 ml (ekvivalent 50 - 150 mg amitriptylin-hydrochloridu/den, ekvivalent 44,2 - 132,6 mg amitriptylinu/den).

Pokud nebude předepsáno jinak, dospělí budou dostávat svou denní dávku v 250 nebo 500 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného po dobu 2-3 hodin formou kapací infuze za kontroly krevního tlaku a EKG.

##### Intramuskulární aplikace

Přípravek X se také může injekčně aplikovat do velkého svalu (i. m. injekce). Pokud nebude předepsáno jinak, dospělí budou dostávat polovinu ampulky až 2 ampulky (1 až 4 ml injekčního roztoku, ekvivalent 25 až 100 mg amitriptylin-hydrochloridu denně) v několika jednotlivých injekcích po maximálně 25 mg amitriptylin-hydrochloridu.

##### Zvyšování dávky

Jestliže je třeba zvýšit dávku, je třeba tak činit postupně v průběhu 3 až 7 dnů.

Nesmí se překročit maximální denní dávka 150 mg amitriptylinu podaná injekcí/infuzí.

##### Další léčba perorálním přípravkem:

Asi po 1 až 2 týdnech je možno zahájit postupné snižování společně s přechodem na perorální lékovou formu určenou k další léčbě. Nadále je třeba dodržovat schéma dávkování a délku léčby pro příslušné perorální přípravky.

#### *Zvláštní populace*

U oslabených pacientů, pacientů s poškozením mozku nebo srdce i pacientů se špatnou cirkulací, dýchacími problémy, poruchou funkce jater nebo pokročilým poškozením ledvin se doporučuje snížení dávky.

#### *Snížená funkce jater*

Doporučuje se opatrné dávkování a pokud možno stanovení hladin v séru.

#### *Starší pacienti (nad 65 let):*

Starší pacienti často potřebují značně nižší dávku a jejich léčba je často úspěšná s polovinou denní dávky. Dávky nad 100 mg se mají používat s opatrností.

#### *Pediatrická populace*

Amitriptylin se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože bezpečnost a účinnost nebyla stanovena. (viz bod 4.4).

#### *Inhibitory CYP2D6 cytochromu P450*

Pokud se k léčbě amitriptylinem přidává silný inhibitor CYP2D6 (např. bupropion, chinidin, fluoxetin, paroxetin), má se v závislosti na individuální odpovědi pacienta zvážit snížení dávky amitriptylinu (viz bod 4.5).

#### *Známí pomalí metabolizátoři CYP2D6 nebo CYP2C19*

Tito pacienti mohou mít vyšší koncentrace amitriptylinu a jeho aktivního metabolitu nortriptylinu v plasmě. Mělo by se zvážit 50% snížení doporučené zahajovací dávky.

#### Způsob podání

Přípravek X se může použít ve formě kapací infuze nebo intramuskulární injekce. Infuzní roztok připravený s 0,9% roztokem chloridu sodného se musí použít okamžitě.

Léčba se musí zahájit nízkými dávkami, které se postupně zvyšují za pečlivého monitorování klinické odpovědi a všech důkazů intolerance.

Je třeba se vyhnout špatnému podání injekce (subkutánní, paravenózní nebo intraarteriální injekce) kvůli riziku značného poranění tkáně.

#### Délka léčby

Injekční roztok se používá hlavně pro akutní léčbu. Po 1 - 2 týdnech by se proto k léčbě měly začít používat perorální lékové formy. Antidepresivní účinek obvykle nastává po 2 - 4 týdnech, sedativní účinnost není zpožděna.

Léčba antidepresivy je symptomatická, a proto se v ní musí pokračovat přiměřeně dlouho, obvykle až 6 měsíců po zotavení, aby se zamezilo relapsu.

#### Ukončení léčby

Při ukončování terapie je třeba lék vysazovat postupně po dobu několika týdnů.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Nedávno prodělaný infarkt myokardu. Srdeční blokáda libovolného stupně nebo poruchy srdečního rytmu a insuficience koronárních arterií.

Je kontraindikována současná léčba inhibitory monoaminoxidázy (MAO) (viz bod 4.5).

Současné podávání amitriptylinu a IMAO může vyvolat serotoninový syndrom (kombinace symptomů, které mohou zahrnovat agitovanost, zmatenost, třes, myoklonii a hypertermii).

Stejně jako u ostatních tricyklických antidepresiv se amitriptylin nemá dávat pacientům dostávajícím inhibitory monoaminoxidázy (IMAO). Léčba amitriptylinem smí být zahájena 14 dnů po vysazení ireverzibilních neselektivních IMAO a minimálně jeden den po vysazení reverzibilního moklobemidu. Léčba IMAO smí být zahájena 14 dnů po vysazení amitriptylinu.

Závažné onemocnění jater.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

U vysokých dávek je pravděpodobný výskyt srdečních arytmií a těžké hypotenze. Může k nim dojít i u pacientů s preexistujícím srdečním onemocněním, užívajících normální dávky.

##### Prodloužení QT intervalu

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a arytmie. Opatrnosti je třeba u pacientů s významnou bradykardií, pacientů s nekompenzovaným srdečním selháním nebo u pacientů užívajících současně léky prodlužující QT interval. Je známo, že poruchy elektrolytů (hypokalemie, hyperkalemie, hypomagnezemie) zvyšují riziko arytmie.

Anestetika podávaná během terapie tri/tetracyklickými antidepresivy mohou zvýšit riziko arytmií a hypotenze. Je-li to možné, tento léčivý přípravek několik dní před operací vysad'te. Je-li nevyhnutelný urgentní zákrok, anesteziolog musí být informován o tom, že pacient je léčen tímto přípravkem.

Velké opatrnosti je třeba v případě podávání amitriptylinu pacientům s hypertyreózou nebo pacientům užívajícím léky na štítnou žlázu, protože může dojít k srdečním arytmiím.

Zejména starší pacienti jsou náchylní k ortostatické hypotenzi.

Tento léčivý přípravek se musí používat s opatrností u pacientů s konvulzivními poruchami, retencí moči, hypertrofií prostaty, hypertyreózou, paranoidní symptomatologií a pokročilým onemocněním jater nebo kardiovaskulárním onemocněním, stenózou pyloru a paralytickým ileem.

U pacientů se vzácně se vyskytující mělkou přední oční komorou a úzkým komorovým úhlem mohou být vlivem dilatace pupily vyprovokovány ataky akutního glaukomu.

##### Sebevražda/sebevražedné myšlenky

Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd (příhod souvisejících se sebevraždou). Riziko přetrvává až do doby, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení nemusí projevit během několika prvních nebo i dalších týdnů léčby, měli by být pacienti pečlivě sledováni až do té doby, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stádiích uzdravování zvýšit.

Pacienti, kteří mají v anamnéze před zahájením léčby příhody související se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a musí být během léčby pečlivě sledováni.

Metaanalýza placebem kontrolovaných klinických studií antidepresiv u dospělých pacientů s psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.

Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

U maniodepresivních pacientů může dojít k přesmyku do manické fáze; pokud se pacient do manické fáze dostane, amitriptylin se musí vysadit.

Stejně jako jiné psychotropní látky, i amitriptylin může modifikovat odpovědi inzulínu a glukózy, což může vyvolat potřebu úpravy antidiabetické terapie u diabetických pacientů; rovnováhu glukózy u pacienta může kromě toho ovlivnit i samo depresivní onemocnění.

Při podání tricyklických antidepresiv s anticholinergiky nebo neuroleptiky byla hlášena hyperpyrexie, zejména za teplého počasí.

Náhlé vysazení dlouhodobé terapie může vyvolat abstinční symptomy, například bolest hlavy, malátnost, insomnií a podrážděnost.

U pacientů dostávajících SSRI se amitriptylin musí používat s opatrností (viz body 4.2 a 4.5).

Přípravek X obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

#### Pediatrická populace

Údaje o dlouhodobé bezpečnosti u dětí a dospívajících ve vztahu k růstu, dospívání a kognitivnímu a behaviorálnímu vývoji nejsou k dispozici (viz bod 4.2).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### **Potenciál amitriptylinu ovlivňovat jiné léčivé přípravky**

##### Kontraindikované kombinace

*IMAO (neselektivní a selektivní A (moklobemid) a B (selegilin))* – riziko „serotoninového syndromu“ (viz bod 4.3).

##### Nedoporučené kombinace

*Sympatomimetika:* Amitriptylin může potencovat kardiovaskulární účinky adrenalinu, efedrinu, isoprenalinu, noradrenalinu, fenylefrinu a fenylpropanolaminu (obsažených například v lokálních i celkových anestetikách a přípravcích určených k dekonesci nosní sliznice).

*Adrenergní blokátory neuronů:* Tricyklická antidepresiva mohou působit proti antihypertenzním účinkům centrálně působících antihypertenziv, například guanethidinu, betanidinu, reserpinu, klonidinu a methyldopy. Při léčbě tricyklickými antidepresivy se doporučuje revidovat veškerou antihypertenzní terapii.

*Anticholinergika:* Tricyklická antidepresiva mohou potencovat účinky anticholinergik na oči, centrální nervový systém, střeva a močový měchýř; kvůli zvýšenému riziku paralytického ileu, hyperpyrexie apod. je třeba se vyhnout jejich současnému podávání.

*Léčiva prodlužující QT interval* včetně antiarytmik, například chinidinu, antihistaminik astemizolu a terfenadinu, některých antipsychotik (zejména pimozidu a sertindolu), cisapridu, halofantrinu a sotalolu mohou při používání společně s tricyklickými antidepresivy zvýšit pravděpodobnost komorových arytmií.

Při současném užívání amitriptylinu a methadonu buďte opatrní kvůli možnosti aditivního účinku na interval QT a zvýšení rizika závažných kardiovaskulárních účinků.

Opatrnost se rovněž doporučuje u společného podávání amitriptylinu a diuretik vyvolávajících hypokalemii (např. furosemid).

*Thioridazin*: Je třeba se vyhnout společnému podávání amitriptylinu a thioridazinu (substrát CYP2D6) kvůli inhibici metabolismu thioridazinu a následně zvýšenému riziku srdečních nežádoucích účinků.

*Tramadol*: Současné užití tramadolu (substrát CYP2D6) a tricyklických antidepresiv (TCA), například amitriptylinu, zvyšuje riziko epileptických záchvatů a serotoninového syndromu. Tato kombinace může kromě toho inhibovat metabolismus tramadolu na aktivní metabolit, a tak zvyšovat koncentraci tramadolu, která by mohla vyvolat opioidní toxicitu.

*Antifungální přípravky*, například flukonazol a terbinafin, zvyšují koncentrace tricyklických antidepresiv v séru a doprovodnou toxicitu. Vyskytly se synkopy a torsade de pointes.

### Kombinace vyžadující opatrnost

*Látky tlumící CNS*: Amitriptylin může zvýšit sedativní účinky alkoholu, barbiturátů a dalších látek tlumících CNS.

### **Potenciál ostatních léčivých přípravků ovlivnit amitriptylin**

Tricyklická antidepresiva (TCA) včetně amitriptylinu jsou primárně metabolizována izoenzymy CYP2D6 a CYP2C19 jaterního cytochromu P450. Tyto enzymy jsou v populaci polymorfní. Do metabolismu amitriptylinu jsou zapojeny i další izoenzymy - CYP3A4, CYP1A2 a CYP2C9.

*Inhibitory CYP2D6*: Izoenzym CYP2D6 může být inhibován řadou léčiv, například neuroleptiky, inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, beta blokátory a antiarytmiky. Jako příklad silných inhibitorů CYP2D6 lze uvést bupropion, fluoxetin, paroxetin a chinidin. Tato léčiva mohou vyvolat značné snížení metabolismu TCA a výrazné zvýšení koncentrací v plasmě. V případech, kdy se má TCA podávat společně s jiným přípravkem, který je známým inhibitorem CYP2D6, by se mělo zvážit monitorování hladin TCA v plasmě. Možná bude zapotřebí upravit dávku amitriptylinu (viz bod 4.2).

*Ostatní inhibitory cytochromu P450*: cimetidin, methylfenidát a blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil) mohou zvýšit hladiny tricyklických antidepresiv v plasmě a doprovodnou toxicitu. U antifungálních látek, například flukonazolu (inhibitoru CYP2C9) a terbinafinu (inhibitoru CYP2D6), bylo zjištěno, že zvyšují hladiny amitriptylinu a nortriptylinu v séru.

*Izoenzymy CYP3A4 a CYP1A2* metabolizují amitriptylin v menší míře. Bylo však prokázáno, že fluvoxamin (silný inhibitor CYP1A2) zvyšuje koncentrace amitriptylinu v plasmě. Této kombinaci je třeba se vyhnout. Klinicky relevantní interakce lze očekávat u současného používání amitriptylinu a silných inhibitorů CYP3A4, například ketokonazolu, itraconazolu a ritonaviru.

*Tricyklická antidepresiva a neuroleptika* vzájemně inhibují svůj metabolismus, což může vést ke snížení prahu křečí a k záchvatům. Úprava dávkování těchto přípravků může být potřebná.

*Induktory cytochromu P450*: perorální antikoncepce, rifampicin, fenytoin, barbituráty, karbamazepin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mohou zvýšit metabolismus tricyklických antidepresiv a vyústit ve snížené hladiny tricyklických antidepresiv a menší antidepresivní odpověď.

V přítomnosti ethanolu byly zvýšeny volné koncentrace amitriptylinu v plasmě a koncentrace nortriptylinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

U amitriptylinu jsou k dispozici jen omezené klinické údaje ve vztahu k těhotenství.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud není nezbytně nutný, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu.

Při chronickém užívání a při podání v závěrečných týdnech těhotenství se u novorozence mohou objevit abstinenční příznaky. Mohou zahrnovat podrážděnost, hypertonii, třes, nepravidelné dýchání, špatný příjem potravy, hlasitý pláč a možné anticholinergní účinky (retence moči, zácpa).

#### Kojení

Amitriptylin a jeho metabolity se vylučují do mateřského mléka (v množství odpovídajícím 0,6 % - 1 % dávky užití matkou). Riziko pro kojence nelze vyloučit. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos terapie pro ženu a rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit/přerušit terapii tímto léčivým přípravkem.

#### Plodnost

Amitriptylin snížil četnost březosti u potkanů (viz bod 5.3).

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku amitriptylinu na fertilitu člověka.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amitriptylin je sedativum.

Pacienti, kterým je předepsána psychotropní medikace, mohou očekávat určité zhoršení obecné pozornosti a koncentrace a mají být upozorněni na možné problémy s řízením a obsluhou strojů. Tyto nežádoucí účinky mohou být zesíleny současným užitím alkoholu.

### 4.8 Nežádoucí účinky

Amitriptylin může vyvolat nežádoucí účinky podobné jako u ostatních tricyklických antidepresiv. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků, například bolest hlavy, třes, narušení pozornosti, zácpa a snížené libido, mohou být také symptomy deprese a po zlepšení depresivního stavu se obvykle zmírňují.

V níže uvedeném seznamu se používá následující konvence:

Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA / preferovaný termín;

Velmi časté (> 1/10);

Časté (> 1/100, < 1/10);

Méně časté (> 1/1,000, < 1/100);

Vzácné (> 1/10,000, < 1/1,000);

Velmi vzácné (<1/10,000);

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA | Frekvence   | Nežádoucí účinek  |
|--|-------------|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému            | Vzácné      | Útlum kostní dřeně, agranulocytóza, leukopenie, eozinofilie, trombocytopenie                                    |
| Poruchy metabolismu a výživy                   | Vzácné      | Snížená chuť k jídlu  |
|  | Není známo  | Anorexie, zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi   |
| Psychiatrické poruchy                          | Velmi časté | Agrese  |
|  | Časté       | Zmatenost, snížení libida, agitovanost  |
|  | Méně časté  | Hypománie, mánie, anxieta, insomnie, noční můry   |
|  | Vzácné      | Delirium (u starších pacientů), halucinace (u pacientů se schizofrenií)<br>Sebevražedné myšlenky nebo chování** |
|  | Není známo  | Paranoia  |

| <b>Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA</b> | <b>Frekvence</b> | <b>Nežádoucí účinek</b>  |
|---|------------------|--|
| Poruchy nervového systému                             | Velmi časté      | Somnolence, třes, závratě, bolest hlavy, ospalost, poruchy řeči (dysartrie)  |
|   | Časté            | Poruchy pozornosti, dysgeuzie, parestézie, ataxie  |
|   | Méně časté       | Křeče  |
|   | Velmi vzácné     | Akatizie, polyneuropatie   |
|   | Není známo       | Extrapyramidální poruchy   |
| Poruchy oka   | Velmi časté      | Porucha akomodace  |
|   | Časté            | Mydriáza   |
|   | Velmi vzácné     | Akutní glaukom   |
| Poruchy ucha a labyrintu                              | Méně časté       | Tinitus  |
| Srdeční poruchy                                       | Velmi časté      | Palpitace, tachykardie   |
|   | Časté            | Atrioventrikulární blok, blokáda Tawarova raménka  |
|   | Méně časté       | Kolapsové stavy, zhoršení srdečního selhání  |
|   | Vzácné           | Arytmie  |
|   | Velmi vzácné     | Kardiomyopatie, torsades de pointes  |
|   | Není známo       | Hypersezivní myokarditida  |
| Cévní poruchy:  | Velmi časté      | Ortostatická hypotenze   |
|   | Méně časté       | Hypertenze   |
|   | Není známo       | Hypertermie  |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy            | Velmi časté      | Nazální kongesce   |
|   | Velmi vzácné     | Alergický zánět plicních alveolů a plicní tkáň, respective (alveolitida, Löfflerův syndrom)                                  |
| Gastrointestinální poruchy                            | Velmi časté      | Sucho v ústech, zácpa, neasea  |
|   | Méně časté       | Průjem, zvracení, edém jazyka  |
|   | Vzácné           | Zvětšení slinné žlázy, paralytický ileus   |
| Poruchy jater a žlučových cest                        | Vzácné           | Žloutenka  |
|   | Méně časté       | Porucha funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění)  |
|   | Není známo       | Hepatitida   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                          | Velmi časté      | Hyperhidróza   |
|   | Méně časté       | Exantém, kopřivka, otok obličeje   |
|   | Vzácné           | Alopecie, fotosenzitivní reakce  |
| Poruchy ledvin a močových cest                        | Časté            | Poruchy močení   |
|   | Méně časté       | Retence moči   |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu                  | Časté            | Erektivní dysfunkce  |
|   | Méně časté       | Galaktorea   |
|   | Vzácné           | Gynekomastie   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace             | Časté            | Únava, pocit žízně   |
|   | Vzácné           | Pyrexie  |
|   | Není známo       | Reakce v místě podání  |
| Vyšetření   | Velmi časté      | Zvýšení tělesné hmotnosti  |
|   | Časté            | Abnormální EKG, prodloužení QT na EKG, prodloužení komplexu QRS na EKG, hyponatremie   |
|   | Méně časté       | Zvýšení nitroočního tlaku  |
|   | Vzácné           | Snížení tělesné hmotnosti<br>Abnormality v testech jaterních funkcí, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení transamináz |

\*Během léčby amitriptylinem nebo těsně po jejím skončení byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek nebo chování (viz bod 4.4).

Epidemiologické studie, především ty, které byly provedené u pacientů ve věku 50 let a výše, ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají SSRI a TCA. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

*Anticholinergní symptomy:* Mydriáza, tachykardie, retence moči, suché sliznice, snížená motilita střev. Konvulze, horečka. Náhlý útlum CNS. Stav sníženého vědomí s progresí do kómatu. Respirační deprese.

*Srdeční symptomy:* Arytmie (komorové tachyarytmie, torsade de pointes, komorové fibrilace). EKG charakteristicky ukazuje prodloužený interval PR, rozšíření komplexu QRS, prodloužení QT, zploštění nebo inverzi T vlny, deprese úseku ST a různé stupně srdečního bloku s progresí do srdeční zástavy. Rozšíření komplexu QRS obvykle dobře koreluje se závažností toxicity po akutním předávkování. Srdeční selhání, hypotenze, kardiogenní šok. Metabolická acidóza, hypokalemie.

**Účinky při předávkování budou potencovány současným požitím alkoholu a ostatních psychotropních látek.** Reakce na předávkování je značně individuálně variabilní. Děti jsou náchylné zejména ke kardiotoxicitě a křečím.

Po probuzení se mohou vyskytnout zmatenost, agitovanost, halucinace a ataxie.

### Léčba

1. Hospitalizace (jednotka intenzivní péče), je-li vyžadováno. Léčba je symptomatická a podpůrná.
2. Posouzení a potřebná léčba „ABC“ (airway, breathing and circulation, dýchací cesty, dýchání a oběh). Zajištění i. v. přístupu. Pečlivé monitorování i ve zdánlivě nekomplikovaných případech.
3. Provéřte klinické příznaky. Kontrola urey a elektrolytů – zjišťování nízké hladiny draslíku a monitorování vylučování moči. Kontrola plynů v arteriální krvi – zjišťování acidózy. Proveďte elektrokardiografii – zjišťování hodnoty  $QRS > 0,16$  sekund.
4. Ve smíšeném předávkování nedávejte flumazenil ke zrušení toxicity benzodiazepinů.
5. V případě potřeby udržujte průchodnost dýchacích cest intubací. K prevenci možné zástavy dechu se doporučuje použít respirátor. Kontinuální monitorování srdečních funkcí pomocí EKG po dobu 3 - 5 dnů. Léčba následujících stavů bude posuzována případ od případu:
  - Široké QRS intervaly, srdeční selhání a ventrikulární arytmie
  - Oběhové selhání
  - Hypotenze
  - Hypertermie
  - Konvulze
  - Metabolická acidóza.
6. Neklid a konvulze je možno léčit diazepamem.
7. Pacienti se známkami toxicity mají být monitorováni nejméně 12 hodin.
8. Monitorování rhabdomyolýzy, pokud je pacient v bezvědomí po značně dlouhou dobu.



9. Vzhledem k tomu, že předávkování je často záměrné, pacienti se mohou pokusit o sebevraždu jinými prostředky během zotavovací fáze. U této skupiny přípravků došlo k umrtím úmyslným nebo náhodným předávkováním.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidepresiva – neselektivní inhibitor zpětného vychytávání monoaminů (tricyklické antidepresivum).

ATC kód: N06AA09

#### Mechanismus účinku

Amitriptylin je tricyklické antidepresivum a analgetikum. Má výrazné anticholinergní a sedativní vlastnosti. Zabraňuje zpětnému vychytávání, a tak inaktivaci noradrenalinu a serotoninu v nervových ukončeních. Prevence zpětného vychytávání těchto monoaminových neurotransmiterů potencuje jejich účinek v mozku. To pravděpodobně souvisí s antidepresivním působením.

Tricyklická antidepresiva mají různě silnou afinitu k muskarinovým a histaminovým H1 receptorům.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost amitriptylinu (ve formě injekčního roztoku) byla prokázána u indikace velké deprese

Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2 – 4 týdnech; sedativní působení není opožděno.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce

Protože po intravenózním podání nedochází k first-pass metabolismu v játrech, přípravek dosahuje maximálních koncentrací v plasmě velmi rychle a úplně, s rychlým následným dvojfázovým poklesem, který odráží vznik distribuční rovnováhy mezi tkání, periferními a centrálními kompartmenty.

#### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem ( $V_d$ )<sub>β</sub> odhadnutý po intravenózním podání je 1 221 l±280 l; rozsah 769 - 1 702 l (16±3 l/kg).

Vazba na plasmatické proteiny je asi 95 %.

Amitriptylin a jeho hlavní metabolit nortriptylin procházejí placentární bariérou.

U kojících matek se amitriptylin a nortriptylin v malém množství vylučují do mateřského mléka. Poměr koncentrace v mléce ke koncentraci v séru je u žen asi 1:1. Odhadovaná denní expozice kojence (amitriptylin + nortriptylin) tvoří průměrně 2 % odpovídajících dávek amitriptylinu v přepočtu na hmotnost matky (v mg/kg) (viz bod 4.6).

#### Biotransformace

Metabolismus amitriptylinu *in vitro* probíhá hlavně demethylací (CYP2C19, CYP3A) a hydroxylací (CYP2D6), následovanými konjugací s glukuronovou kyselinou. Dále se zapojují i izoenzymy CYP1A2 a CYP2C9. Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem. Hlavním aktivním metabolitem je sekundární amin, nortriptylin.

Nortriptylin je silnější inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu než serotoninu, zatímco amitriptylin inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu i serotoninu stejně dobře. Další metabolity, například cis- a trans-10-hydroxyamitriptylin a cis- a trans-10-hydroxynortriptylin mají stejný profil jako nortriptylin, ale jsou mnohem méně účinné. Demethylnortriptylin a amitriptylin-N-oxid se v plasmě vyskytují jen v nepatrném množství; druhá jmenovaná látka je prakticky inaktivní. Všechny

metabolity mají menší anticholinergní aktivitu než amitriptylin a nortriptylin. V plasmě co do množství převažuje 10-hydroxynortriptylin, ale většina metabolitů je konjugována.

#### Eliminace

Eliminační poločas z plasmy po i. v. podání 40 - 60 mg amitriptylin-hydrochloridu byl 10,1 - 27,8 hodin a u 15 mg amitriptylin-hydrochloridu byl 15,5 - 19,5 hodin. U starších osob je poločas prodloužený.

Střední systémová clearance ( $Cl_s$ ) je  $51,5 \pm 13,8$  l/h, rozsah 25,6 - 71,8 l/h.

Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) amitriptylinu po perorálním podání je asi 25 hodin ( $24,65 \pm 6,31$  hodin; rozsah 16,49 - 40,36 hodin). Střední systémová clearance ( $Cl_s$ ) je  $39,24 \pm 10,18$  l/h, rozsah 24,53 - 53,73 l/h.

Vylučování probíhá hlavně močí. Renální eliminace nezměněného amitriptylinu je nevýznamná (asi 2 %).

Ustálené koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plasmě se u většiny pacientů dosahuje do týdne. Při léčbě běžnými tabletami podávanými 3krát denně je plasmatická koncentrace ve stabilním stavu po celých 24 hodin tvořena přibližně stejnými podíly amitriptylinu a nortriptylinu.

#### Starší pacienti

U starších pacientů byly prokázány delší poločasy vlivem snížené rychlosti metabolismu.

#### Snížení funkce jater

Poškození jater může snížit jaterní extrakci, což může mít za následek vyšší hladiny v plasmě. Při určování dávek je u těchto pacientů zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.2).

#### Snížená funkce ledvin

Selhání ledvin nemá vliv na kinetiku.

#### Polymorfismus

Metabolismus je podmíněn genetickým polymorfismem (CYP2D6 a CYP2C19) (viz bod 4.2).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Koncentrace amitriptylinu a nortriptylinu v plasmě se u jednotlivých pacientů značně liší a nebyla zjištěna žádná jednoduchá korelace s terapeutickou odpovědí.

Terapeutické koncentrace v plasmě u velké deprese se pohybují kolem 80 – 200 ng/ml ( $\approx 280 - 700$  nmol/l) (pro amitriptylin + nortriptylin). Hladiny nad 300 - 400 ng/ml jsou spojeny se zvýšeným rizikem poruch srdečního vedení ve smyslu prodloužení komplexu QRS nebo AV bloku.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Amitriptylin v horním mikromolárním rozsahu terapeutických koncentrací v plasmě inhiboval iontové kanály odpovědné za repolarizaci srdce (hERG kanály). Amitriptylin proto může zvýšit riziko srdeční arytmie (viz bod 4.4).

Genotoxický potenciál amitriptylinu byl zkoumán v různých studiích *in vitro* a *in vivo*. Přestože tyto výzkumy došly k částečně si protirečícím výsledkům, nelze vyloučit zejména potenciál indukovat chromozomové aberace. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly prováděny.

V reprodukčních studiích nebyly pozorovány teratogenní účinky u myši, potkanů ani králíků, když byl amitriptylin podáván perorálně v dávkách 2 - 40 mg/kg/den (až 13krát více než maximální doporučená dávka amitriptylinu pro člověka 150 mg/den nebo 3 mg/kg/den u pacienta o hmotnosti 50 kg).

Literární údaje však uvádějí riziko malformací a zpoždění osifikace u myši, křečků, potkanů a králíků při dávce přesahující 9 - 33násobně maximální doporučenou dávku.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

[Doplní se na národní úrovni]

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

[Doplní se na národní úrovni]

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Doplní se na národní úrovni]

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

[Doplní se na národní úrovni]

## **OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

Krabička/štítek

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

< [Saroten a související názvy 10 mg potahované tablety, Saroten a související názvy 25 mg potahované tablety, Saroten a související názvy 25 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, Saroten a související názvy 50 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety]

Amitriptylinum>

< [Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním, Saroten a související názvy 50 mg 2 ml injekčního roztoku ]

Amitriptylini hydrochloridum>

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

### 3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

[Doplní se na národní úrovni]

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

[Doplní se na národní úrovni]

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

[Doplní se na národní úrovni]

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

[Doplní se na národní úrovni]

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

[Doplní se na národní úrovni]

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č.šarže

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

[Doplní se na národní úrovni]

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistry**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

<[Saroten a související názvy 10 mg potahované tablety, Saroten a související názvy 25 mg potahované tablety, Saroten a související názvy 25 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, Saroten a související názvy 50 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním, Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety]  
Amitriptylinum>

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]  
Amitriptylini hydrochloridum>

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**AMPULKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

Amitriptylini hydrochloridum

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Roztok pro i. v. infuzi a i. m. injekci

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

2 ml

**6. JINÉ**



## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

**Saroten a související názvy (viz Příloha I) 25 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním amitriptylinum**

**Saroten a související názvy (viz Příloha I) 50 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním amitriptylinum**

**Saroten a související názvy (viz Příloha I) 75 mg tablety s řízeným uvolňováním amitriptylini hydrochloridum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je X a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat
3. Jak se přípravek X užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek X uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je X a k čemu se používá

X patří do skupiny léků známých jako tricyklická antidepresiva.

Tento léčivý přípravek se používá k:

- léčbě deprese u dospělých (těžké depresivní epizody)
- léčbě neuropatické bolesti u dospělých
- předcházení (profylaxe) chronické tenzní bolesti hlavy u dospělých
- předcházení (profylaxe) migrény u dospělých
- léčbě nočního pomočování u dětí od 6 let, pokud jsou vyloučené jiné organické příčiny, jako je rozštěp páteře a s tím související poruchy, a pokud se nedosáhla odpověď na všechny ostatní nelékové a lékové léčby, včetně léků na uvolnění svalstva a dezmodopresinu. Tento přípravek může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s nočním pomočováním.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

**Nepoužívejte přípravek X:**

- jestliže jste alergický(á) na amitriptylin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste v nedávné době měl(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu)
- jestliže máte problémy se srdcem, například poruchy srdečního rytmu viditelné na elektrokardiogramu (EKG), srdeční blok nebo onemocnění věnčitých tepen
- jestliže užíváte léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)

- jestliže jste v posledních 14 dnech užíval(a) IMAO
- jestliže jste včera užil(a) moklobemid
- jestliže máte závažné onemocnění jater

Jestliže se léčíte přípravkem X, musíte jej přestat užívat a počkat 14 dnů, než začnete s léčbou pomocí IMAO.

Tento léčivý přípravek by neměly užívat děti do 6 let.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku X se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při užívání vysoké dávky amitriptylinu se mohou vyskytnout poruchy srdečního rytmu a nízký krevní tlak. Může se to stát i u obvyklých dávek, jestliže již máte nějaké srdeční onemocnění.

### Prodloužení QT intervalu

Při užívání přípravku X byl hlášen srdeční problém nazývaný „prodloužení QT intervalu“ (který se ukáže na elektrokardiogramu – EKG) a poruchy srdečního rytmu (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce). Informujte svého lékaře, jestliže:

- máte pomalou srdeční frekvenci,
- máte nebo jste měl(a) problém, při kterém Vaše srdce nebylo schopné čerpat krev tělem tak, jak by mělo (stav nazývaný srdeční selhání);
- užíváte nějaké další léky, které mohou vyvolat problémy se srdcem; nebo
- máte problém, který Vám způsobuje nízkou hladinu draslíku nebo hořčiku nebo vysokou hladinu draslíku v těle;
- máte naplánovanou nějakou operaci, protože před podáním anestetik může být nutné přerušit léčbu amitriptylinem. V případě neodkladného chirurgického zákroku musí být anesteziolog informován o léčbě amitriptylinem;
- máte příliš aktivní štítnou žlázu nebo dostáváte léky na štítnou žlázu.

### Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese

Jestliže trpíte depresí, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle.

Může být pravděpodobnější, že začnete uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě:

- jestliže se již v minulosti u Vás vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu;
- jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (mladších 25 let) s psychiatrickými onemocněními, kteří byli léčeni antidepresivy.

Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

### Záchvaty mánie

Někteří pacienti s maniodepresivním onemocněním mohou přejít do manické fáze. Ta se vyznačuje přemrštěnými a rychle se měnícími nápady, přehnaným veselím a nadměrnou tělesnou aktivitou. V takových případech je důležité kontaktovat lékaře, který pravděpodobně změní Vaši léčbu.

Informujte svého lékaře, jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) nějaké zdravotní problémy, zejména pokud máte

- glaukom (zelený zákal) s úzkým úhlem (ztráta zraku vlivem nadměrně zvýšeného očního tlaku);
- epilepsii, nebo jste v minulosti měl(a) křeče či záchvaty;
- problémy s močením;
- zvětšenou prostatou;
- onemocnění štítné žlázy;
- bipolární poruchou;
- schizofrenii;
- těžké onemocnění jater;
- těžké srdeční onemocnění;
- stenózou pyloru (zúžení vývodu ze žaludku) a paralytický ileus (zablokované střevo);
- cukrovkou, protože může být zapotřebí upravit antidiabetickou léčbu.

Jestliže užíváte taková antidepresiva, jako například selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), Váš lékař může rozhodnout o změně dávky Vašich léků (viz také bod 2 Další léčivé přípravky a přípravek X a bod 3).

U starších pacientů je větší pravděpodobnost některých nežádoucích účinků, jako jsou závratě při vstávání z důvodu nízkého krevního tlaku (viz také bod 4 Možné nežádoucí účinky).

## Děti a dospívající

*Deprese, neuropatická bolest, chronická tenzní bolest hlavy a profylaxe migrény*

Tento přípravek nepoužívejte k léčbě uvedených zdravotních problémů u dětí a dospívajících do 18 let, protože u této věkové skupiny nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku.

### Noční pomočování

- Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.
- Tento přípravek se nesmí užívat ve stejnou dobu jako anticholinergní léky (viz také bod 2 Další léčivé přípravky a přípravek X).
- Sebevražedné myšlenky a chování se mohou vyskytnout i v časných fázích léčby jiných poruch než deprese za pomoci antidepresiv. Při léčbě pacientů s pomočováním je proto třeba dodržovat stejná opatření, jako při léčbě pacientů s depresí.

## Další léčivé přípravky a přípravek X

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit působení jiných léčivých přípravků, což může někdy vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte nebo v nedávné době užíval(a) některé další přípravky, například:

- inhibitory monoaminoxidázy (MAO), např. fenelzin, iproniazid, isokarboxazid, nialamid nebo tranlylcypromin (používané k léčbě deprese) nebo selegilin (používaný k léčbě Parkinsonovy choroby). Tyto přípravky se nesmí užívat současně s přípravkem X (viz bod 2 Neužívejte přípravek X);
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin a fenypropanolamin (mohou být součástí v léčích proti kašli a nachlazení a v některých přípravcích užívaných k znecitlivění);
- léčivé přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku, například blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil), guanethidin, betanidin, klonidin, reserpin a methyldopa;
- anticholinergní léky, jako jsou některé přípravky k léčbě Parkinsonovy choroby a poruch týkajících se žaludku a střev (např. atropin, hyoscyamin);
- thioridazin (používaný k léčbě schizofrenie);
- tramadol (proti bolesti);
- přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. flukonazol, terbinafin, ketokonazol a itrakonazol);
- sedativa (na zklidnění) (např. barbituráty);

- antidepresiva (např. SSRI (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin) a bupropion);
- léčivé přípravky na některé problémy se srdcem (např. beta blokátory a antiarytmika);
- cimetidin (používaný k léčbě žaludečních vředů);
- methylfenidát (používaný k léčbě ADHD);
- ritonavir (používaný k léčbě HIV);
- perorální antikoncepce (užívaná ústy);
- rifampicin (k léčbě infekcí);
- fenytoin a karbamazepin (používané k léčbě epilepsie);
- třezalka těčkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek k léčbě deprese;
- léčivé přípravky na štítnou žlázu.

Měl(a) byste také informovat svého lékaře, jestliže užíváte nebo jste nedávno užíval(a) léky, které mohou ovlivnit srdeční rytmus, například:

- léčivé přípravky k léčbě nepravidelné srdeční činnosti (např. chinidin a sotalol)
- astemizol a terfenadin (používané k léčbě alergií a senné rýmy)
- léčivé přípravky používané k léčbě některých duševních onemocnění (např. pimozid a sertindol)
- cisaprid (používaný k léčbě některých typů trávicích potíží)
- halofantrin (používaný k léčbě malárie)
- metadon (používaný k léčbě bolesti a k detoxikaci)
- diuretika (tablety na odvodnění, např. furosemid)

Jestliže máte jít na operaci a dostat místní nebo celkovou anestezii (na znecitlivění), musíte říct lékaři, že užíváte tento přípravek.

Podobně je třeba říci i zubnímu lékaři, že tento lék užíváte, jestliže máte dostat místní znecitlivění.

### **Přípravek X a alkohol**

Během léčby tímto přípravkem se nedoporučuje pít alkohol, protože by mohl zvýšit tlumivý účinek.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud to Váš lékař nepovažuje za zcela nezbytné, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu. Jestliže jste tento léčivý přípravek užívala v poslední části těhotenství, novorozenec může mít abstinenční příznaky, jako je podrážděnost, zvýšené svalové napětí, třes, nepravidelné dýchání, špatné pití, hlasitý pláč, zadržování moči a zácpu.

Je třeba zvážit přínos kojení pro Vaše dítě a přínos léčby pro Vás. Lékař Vám poradí, zda máte zahájit/pokračovat/ukončit kojení nebo ukončit užívání tohoto přípravku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek může způsobit ospalost a závratě, zejména na začátku léčby. Jestliže tomu tak u Vás bude, neříďte dopravní prostředky ani nepracujte s nástroji.

< [Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním]

### **Přípravek X obsahuje sacharózu.**

Jestliže Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat. >

## **3. Jak se přípravek X užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Všechny lékové formy/síly nelze použít pro všechny režimy dávkování. Pro zahajovací dávku a případné zvýšení následující dávky má být vybrána odpovídající léková forma/síla.

### ***Deprese***

#### ***Dospělí***

Doporučená zahajovací dávka je 50 mg večer. Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat dávku až na 150 mg večer.

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním] Tablety přípravku Saroten retard Tabs lze vzhledem k dvěma rýhám rozdělit na tři části. Dávkování se proto může zvyšovat po 25 mg amitriptylin hydrochloridu. Ty části, které nejsou aktuálně potřeba, lze do příštího podání uložit do zásobníku na tablety (pod víčko). >

#### ***Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s onemocněním srdce a cév:***

Doporučená zahajovací dávka je 25 mg večer. Lékař může podle Vaší odpovědi na léčivý přípravek postupně zvyšovat dávku až na 100 mg večer.

Jestliže budete dostávat dávky v rozmezí 100 mg - 150 mg večer, budete možná muset častěji chodit na kontrolu ke svému lékaři.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Tento přípravek by neměli užívat děti a dospívající k léčbě deprese. Další informace naleznete v bodu 2.

### ***Neuropatická bolest, chronická tenzní bolest hlavy a profylaxe migrény***

Lékař Vám léčbu upraví podle Vašich příznaků a odpovědi na léčbu.

#### ***Dospělí***

Než Váš lékař zahájí léčbu přípravkem X, pravděpodobně se rozhodne začít přípravkem Saroten ve formě potahovaných tablet.

Zahajovací dávka má být 10 – 25 mg večer. Doporučené dávky jsou 25 mg – 75 mg večer.

Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat dávku. Jestliže obdržíte dávky nad 100 mg, může lékař požadovat Vaši častější kontrolu.

#### ***Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s onemocněním srdce a cév:***

Zahajovací dávka je doporučena od 10 mg - 25 mg večer. Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat dávku.

Jestliže budete dostávat dávku vyšší než 75 mg denně, budete možná muset častěji chodit na kontrolu ke svému lékaři.

### ***Použití u dětí a dospívajících***

Tento přípravek by neměli užívat děti a dospívající k léčbě neuropatické bolesti, k profylaxi chronické tenzní bolesti hlavy a k profylaxi migrény. Další informace naleznete v bodu 2.

### ***Noční pomočování***

#### ***Použití u dětí a dospívajících***

Doporučené dávky pro děti:

- do 6 let: viz bod 2 Neužívejte přípravek X
- ve věku 6 až 10 let: 10 mg – 20 mg denně. Pro tuto věkovou skupinu musí být použita vhodnější léková forma.
- ve věku 11 let a starší: 25 mg – 50 mg.

Dávka má být zvyšována postupně.

Tento léčivý přípravek se užívá 1-1½ hodiny před spaním.

Lékař před zahájením léčby provede elektrokardiografické vyšetření (EKG) Vašeho srdce, aby zkontroloval případné známky neobvyklé srdeční činnosti.

Po 3 měsících lékař Vaši léčbu znovu posoudí a v případě potřeby provede nové EKG.

Bez porady s lékařem léčbu nepřerušujte.

### ***Pacienti se zvláštními riziky***

Pacienti s onemocněním jater nebo lidé známí jako „pomalí metabolizátoři“ obvykle dostávají nižší dávky.

Lékař Vám může odebrat vzorky krve ke stanovení hladiny amitriptylinu v krvi (viz také bod 2).

### **Jak a kdy se přípravek X užívá**

Tento léčivý přípravek se užívá každý večer formou jedné denní dávky.

Tento přípravek se může užívat s jídlem i bez něho.

< [Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním]

Tobolky se polykají celé a zapíjejí vodou.

Jestliže Vám polykání tobolek dělá problémy, můžete je otevřít a peletky (kuličky) nasypat například do jogurtu nebo studeného nápoje. Peletky nekousejte. >

< [Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]

Půlící rýha usnadňuje rozlomení tablety s prodlouženým uvolňováním na 3 dávky. Ty části, které nejsou aktuálně potřeba, lze do příštího podání uložit do zásobníku na tablety.

Přípravek X se může užívat s jídlem i bez něho.

Tablety se polykají celé a zapijí se vodou bez ohledu na jídlo. >

### **Délka léčby**

Bez porady s lékařem dávku přípravku neměňte, ani nepřerušujte léčbu.

### ***Deprese***

Podobně jako u jiných přípravků určených k léčbě deprese může trvat několik týdnů, než pocítíte zlepšení.

Délka léčby deprese je individuální a obvykle trvá nejméně 6 měsíců. O délce léčby rozhodne Váš lékař.

Tento léčivý přípravek užívejte tak dlouho, jak Vám lékař doporučí.

Původní onemocnění může dlouhou dobu přetrvávat. Když léčbu přerušíte příliš brzy, příznaky se mohou vrátit.

### ***Neuropatická bolest, chronická tenzní bolest hlavy a profylaxe migrény***

Než pocítíte zlepšení bolesti, může to trvat několik týdnů.

Promluvte si o délce léčby se svým lékařem a tento léčivý přípravek užívejte po celou jím doporučenou dobu.

### ***Noční pomočování***

Váš lékař po 3 měsících posoudí, zda je třeba v léčbě pokračovat.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku X, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost nejbližší nemocnice. Udělejte to i v případě, že se u Vás neprojevují žádné známky potíží nebo otravy. K lékaři nebo do nemocnice si s sebou vezměte obal od tohoto léčivého přípravku.

K příznakům předávkování patří:

- rozšířené zornice;
- rychlá nebo nepravidelná srdeční činnost;
- problémy s průchodem vody tělem;
- sucho v ústech a suchý jazyk;
- blokáda střev;
- křeče;
- horečka;
- neklid;
- zmatenost;
- halucinace;
- nekontrolované pohyby;
- nízký krevní tlak, slabý puls, bledost;
- problémy s dýcháním;
- modré zbarvení kůže;
- snížená srdeční frekvence;
- ospalost;
- ztráta vědomí;
- kóma;
- různé srdeční příznaky, například srdeční blokáda, srdeční selhání, nízký krevní tlak, šok způsobený poruchou funkce srdce, metabolická acidóza, nízká hladina draslíku.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek X**

Další dávku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek X**

Váš lékař rozhodne o tom, kdy a jak svou léčbu ukončíte, aby se zamezilo nepříjemným příznakům, k nimž by mohlo dojít při náhlém vysazení přípravku (např. bolest hlavy, pocit nepohody, nespavost a podrážděnost).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u vás vyskytnou některé z následujících příznaků, ihned vyhledejte svého lékaře:

- Střídavé záchvaty rozmazaného vidění, duhových efektů kolem světla a bolesti očí. Než bude možno pokračovat v léčbě tímto přípravkem, je třeba ihned vyšetřit zrak. Může se jednat o příznaky akutního glaukomu (zelený zákal). Velmi vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 10 000 pacientů.

- Problém se srdcem nazvaný "prodloužený QT interval" (který je zobrazen na elektrokardiogramu, EKG). Častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 10 pacientů.



- Silná zácpa, otok žaludku, horečka a zvracení.  
Tyto příznaky může způsobit ochrnutí části střev. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka).  
Můžete mít zasažená játra. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Tvorba modřin, krvácení, bledost nebo přetrvávající bolest v krku a horečka.  
Tyto příznaky mohou být prvními známkami možného poškození krve nebo kostní dřeně.  
Může dojít ke snížení počtu červených krvinek (které přenášejí v těle kyslík), bílých krvinek (které pomáhají bojovat proti infekci) a krevních destiček (které pomáhají se srážením).  
Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Sebevražedné myšlenky nebo chování. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.

V následujícím seznamu jsou uvedeny hlášené nežádoucí účinky s příslušnou četností:

Velmi časté: mohou se objevit u více než 1 osoby z 10

- spavost/ospalost
- třes rukou nebo jiných částí těla
- závratě
- bolest hlavy
- nepravidelná, namáhavá nebo rychlá srdeční činnost
- závratě po změně polohy do stoje způsobené nízkým krevním tlakem (ortostatická hypotenze)
- sucho v ústech
- zácpa
- pocit na zvracení
- nadměrné pocení
- zvýšení tělesné hmotnosti
- nezřetelná nebo pomalá řeč
- agresivita
- překrvení nosní sliznice (ucpaný nos).

Časté: mohou se objevit až u 1 osoby z 10

- zmatenost
- sexuální poruchy (snížený sexuální apetit, problémy s erekcí)
- porucha pozornosti
- změny v chuti
- necitlivost nebo mravenčení v rukou nebo nohou
- narušená koordinace
- rozšířené zornice
- srdeční blokáda
- únava
- nízká koncentrace sodíku v krvi
- neklid
- porucha močení
- pocit žízně.

Méně časté: mohou se objevit až u 1 osoby ze 100

- vzrušení, úzkost, problémy se spánkem, noční můry
- křeče (epileptické)
- ušní šelest (zvonění v uších)

- zvýšený krevní tlak
- průjem, zvracení
- kožní vyrážka, kopřivka, otok obličeje a jazyka
- problémy s močením
- zvýšená tvorba mateřského mléka nebo výtok z prsu bez kojení
- zvýšený nitrooční tlak
- kolapsové stavy
- zhoršení srdečního selhání
- porucha funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění).

Vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 1 000

- snížená chuť k jídlu
- delirium (porucha vědomí zejména u starších pacientů), halucinace (zejména u pacientů se schizofrenií)
- nepravidelnost v srdečním rytmu, nebo ve způsobu, jak bije Vaše srdce
- otok slinných žláz
- vypadávání vlasů
- zvýšená citlivost na sluneční světlo
- zvětšení prsů u mužů
- horečka
- snížení tělesné hmotnosti
- abnormální výsledky testů jaterních funkcí

Velmi vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 10 000

- onemocnění srdečního svalu
- pocit vnitřního neklidu a nezbytnost být v neustálém pohybu
- onemocnění periferních nervů
- akutní zvýšení tlaku v oku
- zvláštní formy abnormálního srdečního rytmu (tzv. torsades de pointes)
- alergický zánět plicních sklípků a plicní tkáně.

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- chybí pocit chuti k jídlu
- zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi
- paranoia (nadměrná podezíravost často s bludy)
- poruchy hybnosti (mimovolné pohyby nebo snížené pohyby)
- zánět srdečního svalu způsobený reakcí z přecitlivělosti
- zánět jater
- návaly horka.

U pacientů užívajících tento typ léčivých přípravků bylo pozorováno zvýšené riziko zlomenin kostí.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

## 5. Jak přípravek X uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

[Doplní se na národní úrovni]

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek X obsahuje**

< [Saroten a související názvy tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním ]  
Léčivou látkou je amitriptylinum. >

<[Saroten a související názvy 75 mg tablety s řízeným uvolňováním]  
Léčivou látkou je amitriptylini hydrochloridum. >

[Doplní se na národní úrovni]

### **Jak přípravek X vypadá a co obsahuje toto balení**

[Doplní se na národní úrovni]

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

[Doplní se na národní úrovni]

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

**Saroten a související názvy (viz Příloha I) 10 mg potahované tablety**  
**Saroten a související názvy (viz Příloha I) 25 mg potahované tablety**  
**Saroten a související názvy (viz Příloha I) 50 mg potahované tablety**  
**amitriptylinum**

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je X a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat
3. Jak se přípravek X užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek X uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je X a k čemu se používá

X patří do skupiny léků známých jako tricyklická antidepresiva.

Tento léčivý přípravek se používá k:

- léčbě deprese u dospělých (těžké depresivní epizody)
- léčbě neuropatické bolesti u dospělých
- předcházení (profylaxe) chronické tenzní bolesti hlavy u dospělých
- předcházení (profylaxe) migrény u dospělých
- léčbě nočního pomočování u dětí od 6 let, pokud jsou vyloučené jiné organické příčiny, jako je rozštěp páteře a s tím související poruchy, a pokud se nedosáhla odpověď na všechny ostatní nelékové a lékové léčby, včetně léků na uvolnění svalstva a dezmpresinu. Tento přípravek může předepsat pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s nočním pomočováním.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek X užívat

**Nepoužívejte přípravek X:**

- jestliže jste alergický(á) na amitriptylin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste v nedávné době měl(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu)
- jestliže máte problémy se srdcem, například poruchy srdečního rytmu viditelné na elektrokardiogramu (EKG), srdeční blok nebo onemocnění věnčitých tepen
- jestliže užíváte léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)
- jestliže jste v posledních 14 dnech užíval(a) IMAO
- jestliže jste včera užil(a) moklobemid
- jestliže máte závažné onemocnění jater

Jestliže se léčíte přípravkem X, musíte jej přestat užívat a počkat 14 dnů, než začnete s léčbou pomocí IMAO.

Tento léčivý přípravek by neměly užívat děti do 6 let.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku X se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při užívání vysoké dávky amitriptylinu se mohou vyskytnout poruchy srdečního rytmu a nízký krevní tlak. Může se to stát i u obvyklých dávek, jestliže již máte nějaké srdeční onemocnění.

### Prodloužení QT intervalu

Při užívání přípravku X byl hlášen srdeční problém nazývaný „prodloužení QT intervalu“ (který se ukáže na elektrokardiogramu – EKG) a poruchy srdečního rytmu (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce). Informujte svého lékaře, jestliže:

- máte pomalou srdeční frekvenci,
- máte nebo jste měl(a) problém, při kterém Vaše srdce nebylo schopné čerpat krev tělem tak, jak by mělo (stav nazývaný srdeční selhání);
- užíváte nějaké další léky, které mohou vyvolat problémy se srdcem; nebo
- máte problém, který Vám způsobuje nízkou hladinu draslíku nebo hořčiku nebo vysokou hladinu draslíku v těle;
- máte naplánovanou nějakou operaci, protože před podáním anestetik může být nutné přerušit léčbu amitriptylinem. V případě neodkladného chirurgického zákroku musí být anesteziolog informován o léčbě amitriptylinem;
- máte příliš aktivní štítnou žlázu nebo dostáváte léky na štítnou žlázu.

### Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese

Jestliže trpíte depresí, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepresiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle.

Může být pravděpodobnější, že začnete uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě:

- jestliže se již v minulosti u Vás vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu;
- jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (mladších 25 let) s psychiatrickými onemocněními, kteří byli léčeni antidepresivou.

Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo budou-li znepokojeni změnami ve Vašem chování.

### Záchvaty mánie

Někteří pacienti s maniodepresivním onemocněním mohou přejít do manické fáze. Ta se vyznačuje přemrštěnými a rychle se měnícími nápady, přehnaným veselím a nadměrnou tělesnou aktivitou. V takových případech je důležité kontaktovat lékaře, který pravděpodobně změní Vaši léčbu.

Informujte svého lékaře, jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) nějaké zdravotní problémy, zejména pokud máte

- glaukom (zelený zákal) s úzkým úhlem (ztráta zraku vlivem nadměrně zvýšeného očního tlaku);
- epilepsii, nebo jste v minulosti měl(a) křeče či záchvaty;

- problémy s močením;
- zvětšenou prostatou;
- onemocnění štítné žlázy;
- bipolární poruchou;
- schizofrenii;
- těžké onemocnění jater;
- těžké srdeční onemocnění;
- stenózou pyloru (zúžení vývodu ze žaludku) a paralytický ileus (zablokované střevo);
- cukrovkou, protože může být zapotřebí upravit antidiabetickou léčbu.

Jestliže užíváte taková antidepresiva, jako například selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), Váš lékař může rozhodnout o změně dávků Vašich léků (viz také bod 2 Další léčivé přípravky a přípravek X a bod 3).

U starších pacientů je větší pravděpodobnost některých nežádoucích účinků, jako jsou závratě při vstávání z důvodu nízkého krevního tlaku (viz také bod 4 Možné nežádoucí účinky).

## Děti a dospívající

*Deprese, neuropatická bolest, chronická tenzní bolest hlavy a profylaxe migrény*

Tento přípravek nepoužívejte k léčbě uvedených zdravotních problémů u dětí a dospívajících do 18 let, protože u této věkové skupiny nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku.

### Noční pomočování

- Před zahájením léčby amitriptylinem je třeba provést EKG k vyloučení syndromu dlouhého QT intervalu.
- Tento přípravek se nesmí užívat ve stejnou dobu jako anticholinergní léky (viz také bod 2 Další léčivé přípravky a přípravek X).
- Sebevražedné myšlenky a chování se mohou vyskytnout i v časných fázích léčby jiných poruch než deprese za pomoci antidepresiv. Při léčbě pacientů s pomočováním je proto třeba dodržovat stejná opatření jako při léčbě pacientů s depresí.

## Další léčivé přípravky a přípravek X

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit působení jiných léčivých přípravků, což může někdy vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte nebo v nedávné době užíval(a) některé další přípravky, například:

- inhibitory monoaminoxidázy (MAO), např. fenelzin, iproniazid, isokarboxazid, nialamid nebo tranilcypromin (používané k léčbě deprese) nebo selegilin (používaný k léčbě Parkinsonovy choroby). Tyto přípravky se nesmí užívat současně s přípravkem X (viz bod 2 Neužívejte přípravek X);
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin a fenypropolanolamin (mohou být součástí v léčích proti kašli a nachlazení a v některých přípravcích užívaných k znecitlivění);
- léčivé přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku, například blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil), guanethidin, betanidin, klonidin, reserpin a methyldopu;
- anticholinergní léky, jako jsou některé přípravky k léčbě Parkinsonovy choroby a poruch týkajících se žaludku a střev (např. atropin, hyoscyamin);
- thioridazin (používaný k léčbě schizofrenie);
- tramadol (proti bolesti);
- přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. flukonazol, terbinafin, ketokonazol a itraconazol);
- sedativa (na zklidnění) (např. barbituráty);
- antidepresiva (např. SSRI (fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin) a bupropion);
- léčivé přípravky na některé problémy se srdcem (např. beta blokátory a antiarytmika);
- cimetidin (používaný k léčbě žaludečních vředů);

- methylfenidát (používaný k léčbě ADHD);
- ritonavir (používaný k léčbě HIV);
- perorální antikoncepce (užívána ústy);
- rifampicin (k léčbě infekcí);
- fenytoin a karbamazepin (používané k léčbě epilepsie);
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek k léčbě deprese.
- léčivé přípravky na štítnou žlázu.

Měl(a) byste také informovat svého lékaře, jestliže užíváte nebo jste nedávno užíval(a) léky, které mohou ovlivnit srdeční rytmus, například:

- léčivé přípravky k léčbě nepravidelné srdeční činnosti (např. chinidin a sotalol)
- astemizol a terfenadin (používané k léčbě alergií a senné rýmy)
- léčivé přípravky používané k léčbě některých duševních onemocnění (např. pimozid a sertindol)
- cisaprid (používaný k léčbě některých typů trávicích potíží)
- halofantrin (používaný k léčbě malárie)
- metadon (používaný k léčbě bolesti a k detoxikaci)
- diuretika (tablety na odvodnění, např. furosemid)

Jestliže máte jít na operaci a dostat místní nebo celkovou anestezii (na znecitlivění), musíte říct, lékaři, že užíváte tento přípravek.

Podobně je třeba říci i zubnímu lékaři, že tento lék užíváte, jestliže máte dostat místní znecitlivění.

### **Přípravek X a alkohol**

Během léčby tímto přípravkem se nedoporučuje pít alkohol, protože by mohl zvýšit tlumivý účinek.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud to Váš lékař nepovažuje za nezbytné, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu. Jestliže jste tento léčivý přípravek užívala v poslední části těhotenství, novorozenec může mít abstinenční příznaky, jako je podrážděnost, zvýšené svalové napětí, třes, nepravidelné dýchání, špatné pití, hlasitý pláč, zadržování moči a zácpu.

Je třeba zvážit přínos kojení pro Vaše dítě a přínos léčby pro Vás. Lékař Vám poradí, zda máte zahájit/pokračovat/ukončit kojení nebo ukončit užívání tohoto přípravku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek může způsobit ospalost a závratě, zejména na začátku léčby. Jestliže tomu tak u Vás bude, neříďte dopravní prostředky ani nepracujte s nástroji.

### **Přípravek X obsahuje laktózu.**

Jestliže Vám Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

## **3. Jak se přípravek X užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Všechny lékové formy/síly nelze použít pro všechny režimy dávkování. Pro zahajovací dávku a případné zvýšení následující dávky má být vybrána odpovídající léková forma/síla.

## **Deprese**

### **Dospělí**

Doporučená zahajovací dávka je 25 mg dvakrát denně.

Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat dávku až na 150 mg denně rozdělených do dvou dávek.

*Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s onemocněním srdce a cév:*

Doporučená zahajovací dávka je 10 mg – 25 mg denně.

Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat dávku až na celkovou denní dávku 100 mg rozdělenou do dvou dávek. Jestliže budete dostávat dávky v rozmezí 100 mg - 150 mg, budete možná muset častěji chodit na kontrolu ke svému lékaři.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Tento přípravek by neměli užívat děti a dospívající k léčbě deprese. Další informace naleznete v bodu 2.

## **Neuropatická bolest, chronická tenzní bolest hlavy a profylaxe migrény**

Lékař Vám léčbu upraví podle Vašich příznaků a odpovědi na léčbu.

### **Dospělí**

Doporučená zahajovací dávka je 10 mg - 25 mg večer.

Doporučená denní dávka je 25 mg – 75 mg.

Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat dávku. Jestliže obdržíte dávky nad 100 mg, může lékař požadovat Vaši častější kontrolu. Lékař Vám sdělí, zda máte dávku užívat jednou denně nebo rozdělenou na dvě dávky.

*Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s onemocněním srdce a cév:*

Doporučená zahajovací dávka je 10 mg – 25 mg večer.

Lékař může podle Vaší odpovědi na přípravek postupně zvyšovat.

Jestliže budete dostávat dávku vyšší než 75 mg, může Váš lékař požadovat Vaši častější kontrolu.

### **Použití u dětí a dospívajících**

Tento přípravek by neměli užívat děti a dospívající k léčbě neuropatické bolesti, k profylaxi chronické tenzní bolesti hlavy a k profylaxi migrény. Další informace naleznete v bodu 2.

## **Noční pomočování**

### **Použití u dětí a dospívajících**

Doporučené dávky pro děti:

- do 6 let: viz bod 2 Neužívejte přípravek X
- ve věku 6 až 10 let: 10 mg – 20 mg denně. Pro tuto věkovou skupinu musí být použita vhodnější léková forma.
- ve věku 11 let a starší: 25 mg – 50 mg.

Dávka má být zvyšována postupně.

Tento léčivý přípravek se užívá 1-1½ hodiny před spaním.

Lékař před zahájením léčby provede elektrokardiografické vyšetření (EKG) Vašeho srdce, aby zkontroloval případné známky neobvyklé srdeční činnosti.



Po 3 měsících lékař Vaši léčbu znovu posoudí a v případě potřeby provede nové EKG.

Bez porady s lékařem léčbu nepřerušujte.

### ***Pacienti se zvláštními riziky***

Pacienti s onemocněním jater nebo lidé známí jako „pomalí metabolizátoři“ obvykle dostávají nižší dávky.

Lékař Vám může odebrat vzorky krve ke stanovení hladiny amitriptylinu v krvi (viz také bod 2).

### **Jak a kdy se přípravek X užívá**

Tento přípravek se může užívat s jídlem i bez něho.

< [Saroten a související názvy 50 mg potahované tablety]

Přípravek X jsou dělitelné tablety s třemi půlicími rýhami. Půlicí rýha usnadňuje rozlomení tablety na 4 stejné dávky. Ty části, které nejsou aktuálně potřeba, lze do příštího podání uložit do zásobníku na tablety (pod víčko). >

Tablety se zapíjejí vodou. Nežvýkejte je.

### **Délka léčby**

Bez porady s lékařem dávku přípravku neměňte, ani nepřerušujte léčbu.

### ***Deprese***

Podobně jako u jiných přípravků určených k léčbě deprese může trvat několik týdnů, než pocítíte zlepšení.

Délka léčby deprese je individuální a obvykle trvá nejméně 6 měsíců. O délce léčby rozhodne Váš lékař.

Tento léčivý přípravek užívejte tak dlouho, jak Vám lékař doporučí.

Původní onemocnění může dlouhou dobu přetrvávat. Když léčbu přerušíte příliš brzy, příznaky se mohou vrátit.

### ***Neuropatická bolest, chronická tenzní bolest hlavy a profylaxe migrény***

Než pocítíte zlepšení bolesti, může to trvat několik týdnů.

Promluvte si o délce léčby se svým lékařem a tento léčivý přípravek užívejte po celou jím doporučenou dobu.

### ***Noční pomočování***

Váš lékař po 3 měsících posoudí, zda je třeba v léčbě pokračovat.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku X, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo pohotovost nejbližší nemocnice. Udělejte to i v případě, že se u Vás neprojevují žádné známky potíží nebo otravy. K lékaři nebo do nemocnice si s sebou vezměte obal od tohoto léčivého přípravku.

K příznakům předávkování patří:

- rozšířené zornice;
- rychlá nebo nepravidelná srdeční činnost;
- problémy s průchodem vody tělem;
- sucho v ústech a suchý jazyk;
- blokáda střev;

- křeče;
- horečka;
- neklid;
- zmatenost;
- halucinace;
- nekontrolované pohyby;
- nízký krevní tlak, slabý puls, bledost;
- problémy s dýcháním;
- modré zbarvení kůže;
- snížená srdeční frekvence;
- ospalost;
- ztráta vědomí;
- kóma;
- různé srdeční příznaky, například srdeční blokáda, srdeční selhání, nízký krevní tlak, šok způsobený poruchou funkce srdce, metabolická acidóza, nízká hladina draslíku.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek X**

Další dávku si vezměte v obvyklou dobu. Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek X**

Váš lékař rozhodne o tom, kdy a jak svou léčbu ukončíte, aby se zamezilo nepříjemným příznakům, k nimž by mohlo dojít při náhlém vysazení přípravku (např. bolest hlavy, pocit nepohody, nespavost a podrážděnost).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u vás vyskytnou některé z následujících příznaků, ihned vyhledejte svého lékaře.

- Střídavé záchvaty rozmazaného vidění, duhových efektů kolem světel a bolesti očí. Než bude možno pokračovat v léčbě tímto přípravkem, je třeba ihned vyšetřit zrak. Může se jednat o příznaky akutního glaukomu (zelený zákal). Velmi vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 10 000 pacientů.
- Problémy se srdcem nazvaný "prodloužený QT interval" (který je zobrazen na elektrokardiogramu, EKG). Častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 10 pacientů.
- Silná zácpa, otok žaludku, horečka a zvracení. Tyto příznaky může způsobit ochrnutí části střev. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka). Můžete mít zasažená játra. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Tvorba modřin, krvácení, bledost nebo přetrvávající bolest v krku a horečka. Tyto příznaky mohou být prvními známkami možného poškození krve nebo kostní dřeně.

Může dojít ke snížení počtu červených krvinek (které přenášejí v těle kyslík), bílých krvinek (které pomáhají bojovat proti infekci) a krevních destiček (které pomáhají se srážením).  
Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.

- Sebevražedné myšlenky nebo chování. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.

V následujícím seznamu jsou uvedeny hlášené nežádoucí účinky s příslušnou četností:

Velmi časté: mohou se objevit u více než 1 osoby z 10

- spavost/ospalost
- třes rukou nebo jiných částí těla
- závratě
- bolest hlavy
- nepravidelná, namáhavá nebo rychlá srdeční činnost
- závratě po změně polohy do stoje způsobené nízkým krevním tlakem (ortostatická hypotenze)
- sucho v ústech
- zácpa pocit na zvracení nadměrné pocení
- zvýšení tělesné hmotnosti
- agresivita
- překrvení nosních sliznic (ucpaný nos).
- 

Časté: mohou se objevit až u 1 osoby z 10

- zmatenost
- sexuální poruchy (snížený sexuální apetit, problémy s erekcí)
- porucha pozornosti
- změny v chuti
- pohybové poruchy (nedobrovolné pohyby svalů)
- necitlivost nebo mravenčení v rukou nebo nohou
- narušená koordinace
- nezřetelná nebo pomalá řeč
- rozšířené zornice
- srdeční blokáda
- únava
- nízká koncentrace sodíku v krvi
- neklid
- porucha močení
- pocit žízně.

Méně časté: mohou se objevit až u 1 osoby ze 100

- vzrušení, úzkost, problémy se spánkem, noční můry
- křeče (epileptické)
- ušní šelest (zvonění v uších)
- zvýšený krevní tlak
- průjem, zvracení
- kožní vyrážka, kopřivka, otok obličeje a jazyka
- problémy s močením
- zvýšená tvorba mateřského mléka nebo výtok z prsu bez kojení
- zvýšený nitrooční tlak
- kolapsové stavy
- zhoršení srdečního selhání
- porucha funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění).

Vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 1 000

- snížená chuť k jídlu
- delirium (porucha vědomí zejména u starších pacientů), halucinace (zejména u pacientů se schizofrenií)
- nepravidelnost v srdečním rytmu, nebo ve způsobu, jak bije Vaše srdce
- otok slinných žláz
- vypadávání vlasů
- zvýšená citlivost na sluneční světlo
- zvětšení prsů u mužů
- horečka
- snížení tělesné hmotnosti
- abnormální testy jaterních funkcí
- .

Velmi vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 10 000

- onemocnění srdečního svalu
- pocit vnitřního neklidu a nezbytnost být v neustálém pohybu
- onemocnění periferních nervů
- akutní zvýšení tlaku v oku
- zvláštní formy abnormálního srdečního rytmu (tzv torsades de pointes)
- alergický zánět plicních sklípků a plicní tkáně.

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- chybí pocit chuti k jídlu
- zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi
- paranoia (nadměrná podezíravost často s bludy)
- poruchy hybnosti (mimovolné pohyby nebo snížené pohyby)
- zánět srdečního svalu způsobený reakcí z přecitlivělosti
- zánět jater
- návaly horka.

U pacientů užívajících tento typ léčivých přípravků bylo pozorováno zvýšené riziko zlomenin kostí.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek X uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

[Doplní se na národní úrovni]

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

**Co přípravek X obsahuje**

Léčivou látkou je amitriptylinum.

[Doplní se na národní úrovni]

**Jak přípravek X vypadá a co obsahuje toto balení**

[Doplní se na národní úrovni]

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[Viz Příloha I - doplní se na národní úrovni]

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

[Doplní se na národní úrovni]

## Příbalová informace: Informace pro pacienta

### Saroten a související názvy 2 ml, 50 mg injekčního roztoku amitriptylini hydrochloridum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám tento přípravek bude podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je X a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Saroten injekční roztok podán
3. Jak budete přípravek X dostávat
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek X uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je X a k čemu se používá

X patří do skupiny léků známých jako tricyklická antidepresiva.

Používá se k nemocniční léčbě deprese u dospělých: (těžké depresivní epizody).

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek X podán

##### Přípravek X Vám nebude podán:

- jestliže jste alergický(á) na amitriptylin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste v nedávné době měl(a) srdeční příhodu (infarkt myokardu)
- jestliže máte problémy se srdcem, například poruchy srdečního rytmu viditelné na elektrokardiogramu (EKG), srdeční blok nebo onemocnění věnčitých tepen
- jestliže užíváte léky známé jako inhibitory monoaminoxidázy (MAOI)
- jestliže jste v posledních 14 dnech užíval(a) IMAO
- jestliže jste včera užil(a) moklobemid
- jestliže máte závažné onemocnění jater

Jestliže se léčíte přípravkem X, musíte jej přestat užívat a počkat 14 dnů, než začnete s léčbou pomocí IMAO.

#### Upozornění a opatření

Před podáním přípravku X se poraďte se svým lékařem.

Při používání vysoké dávky amitriptylinu se mohou vyskytnout poruchy srdečního rytmu a nízký krevní tlak. Může se to stát i u obvyklých dávek, jestliže již máte nějaké srdeční onemocnění.

### Prodloužení QT intervalu

Při používání přípravku X byl hlášen srdeční problém nazývaný „prodloužení QT intervalu“ (který se ukáže na elektrokardiogramu – EKG) a poruchy srdečního rytmu (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce). Informujte svého lékaře, jestliže:

- máte pomalou srdeční frekvenci,
- máte nebo jste měl(a) problém, při kterém Vaše srdce nebylo schopné čerpat krev tělem tak, jak by mělo (stav nazývaný srdeční selhání);
- užíváte nějaké další léky, které mohou vyvolat problémy se srdcem; nebo
- máte problém, který Vám způsobuje nízkou hladinu draslíku nebo hořčíku nebo vysokou hladinu draslíku v těle;
- máte naplánovanou nějakou operaci, protože před podáním anestetik může být nutné přerušit léčbu amitriptylinem. V případě neodkladného chirurgického zákroku musí být anesteziolog informován o léčbě amitriptylinem;
- máte příliš aktivní štítnou žlázu nebo dostáváte léky na štítnou žlázu.

### Sebevražedné myšlenky a zhoršení deprese

Jestliže trpíte depresí, můžete někdy uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě. Tyto myšlenky se mohou projevit častěji v době, kdy poprvé začínáte užívat antidepressiva. Trvá totiž určitou dobu, než tyto přípravky začnou působit, obvykle přibližně dva týdny, ale někdy i déle.

Může být pravděpodobnější, že začnete uvažovat o sebepoškození nebo sebevraždě:

- jestliže se již v minulosti u Vás vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu;
- jestliže jste mladý dospělý. Informace z klinických studií ukazují na zvýšené riziko sebevražedného chování u mladých dospělých (mladších 25 let) s psychiatrickými onemocněními, kteří byli léčeni antidepressivy.

Pokud se u Vás kdykoli vyskytnou myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu, vyhledejte ihned svého lékaře nebo nejbližší nemocnici.

Možná bude užitečné, když řeknete blízkému příteli nebo příbuznému, že máte deprese a požádáte ho, aby si přečetl tuto příbalovou informaci. Možná byste je mohl(a) požádat, aby Vám řekli, pokud si budou myslet, že se Vaše deprese nebo úzkost zhoršuje, nebo budou-li znepokojeni se změnami ve Vašem chování.

### Záchvaty mánie

Někteří pacienti s maniodepresivním onemocněním mohou přejít do manické fáze. Ta se vyznačuje přemrštěnými a rychle se měnícími nápady, přehnaným veselím a nadměrnou tělesnou aktivitou. V takových případech je důležité kontaktovat lékaře, který pravděpodobně změní Vaši léčbu.

Informujte svého lékaře, jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) nějaké zdravotní problémy, zejména pokud máte

- glaukom (zelený zákal) s úzkým úhlem (ztráta zraku vlivem nadměrně zvýšeného očního tlaku);
- epilepsii, nebo jste v minulosti měl(a) křeče či záchvaty;
- problémy s močením;
- zvětšenou prostatou;
- onemocnění štítné žlázy;
- bipolární poruchou;
- schizofrenii;
- těžké onemocnění jater;
- těžké srdeční onemocnění;
- stenózou pyloru (zúžení vývodu ze žaludku) a paralytický ileus (zablokované střevo);
- cukrovkou, protože může být zapotřebí upravit antidiabetickou léčbu.

Jestliže užíváte taková antidepresiva, jako například selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI), Váš lékař může rozhodnout o změně dávky Vašich léků (viz také bod 2 Další léčivé přípravky a přípravek X a bod 3).

U starších pacientů je větší pravděpodobnost některých nežádoucích účinků, jako jsou závratě při vstávání z důvodu nízkého krevního tlaku (viz také bod 4 Možné nežádoucí účinky).

### **Děti a dospívající**

Tento přípravek nepoužívejte k léčbě uvedených zdravotních problémů u dětí a dospívajících do 18 let, protože u této věkové skupiny nebyla stanovena bezpečnost a účinnost přípravku.

### **Další léčivé přípravky a Saroten injekční roztok**

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit působení jiných léčivých přípravků, což může někdy vyvolat závažné nežádoucí účinky.

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte nebo v nedávné době užíval(a) některé další přípravky, například:

- inhibitory monoaminoxidázy (MAO), např. fenelzin, iproniazid, isokarboxazid, nialamid nebo tranilcypromin (používané k léčbě deprese) nebo selegilin (používaný k léčbě Parkinsonovy choroby). Tyto přípravky se nesmí užívat současně s přípravkem Saroten Retard (viz bod 2 Neužívejte přípravek X);
- adrenalin, efedrin, isoprenalin, noradrenalin, fenylefrin a fenypropolamin (mohou být součástí v lécích proti kašli a nachlazení a v některých přípravcích užívaných k znecitlivění);
- léčivé přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku, například blokátory kalciového kanálu (např. diltiazem a verapamil), guanethidin, betanidin, klonidin, reserpin a methyldopu;
- anticholinergika, jako jsou některé přípravky k léčbě Parkinsonovy choroby a poruch týkajících se žaludku a střev (např. atropin, hyoscyamin);
- thioridazin (používaný k léčbě schizofrenie);
- tramadol (proti bolesti);
- přípravky k léčbě plísňových infekcí (např. flukonazol, terbinafin, ketokonazol a itraconazol);
- sedativa (na zklidnění) (např. barbituráty);
- antidepresiva (např. SSRI - fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin a bupropion);
- léčivé přípravky na některé problémy se srdcem (např. beta blokátory a antiarytmika);
- cimetidin (používaný k léčbě žaludečních vředů);
- methylfenidát (používaný k léčbě ADHD);
- ritonavir (používaný k léčbě HIV);
- perorální antikoncepce (užívaná ústy);
- rifampicin (k léčbě infekcí);
- fenytoin a karbamazepin (používané k léčbě epilepsie);
- třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) – rostlinný přípravek k léčbě deprese.
- léčivé přípravky na štítnou žlázu.

Měl(a) byste také informovat svého lékaře, jestliže užíváte nebo jste nedávno užíval(a) léky, které mohou ovlivnit srdeční rytmus, například:

- léčivé přípravky k léčbě nepravidelné srdeční činnosti (např. chinidin a sotalol)
- astemizol a terfenadin (používané k léčbě alergií a senné rýmy)
- léčivé přípravky používané k léčbě některých duševních onemocnění (např. pimozid a sertindol)
- cisaprid (používaný k léčbě některých typů trávicích potíží)
- halofantrin (používaný k léčbě malárie)
- metadon (používaný k léčbě bolesti a k detoxikaci)
- diuretika (tablety na odvodnění, např. furosemid)

Jestliže máte jít na operaci a dostat místní nebo celkovou anestezii (na znecitlivění), musíte říct lékaři, že používáte tento přípravek.



Podobně je třeba říci i zubnímu lékaři, že tento lék používáte, jestliže máte dostat místní znecitlivění.

### **Přípravek X a alkohol**

Během léčby přípravkem X se nedoporučuje pít alkohol, protože by mohl zvýšit tlumivý účinek.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Amitriptylin se v těhotenství nedoporučuje, pokud to Váš lékař nepovažuje za zcela nezbytné, a i tak až po pečlivém zvážení poměru rizika a přínosu. Jestliže jste tento léčivý přípravek užívala v poslední části těhotenství, novorozenec může mít abstinenční příznaky, jako je podrážděnost, zvýšené svalové napětí, třes, nepravidelné dýchání, špatné pití, hlasitý pláč, zadržování moči a zácpu.

Je třeba zvážit přínos kojení pro Vaše dítě a přínos léčby pro Vás. Lékař Vám poradí, zda máte zahájit/pokračovat/ukončit kojení nebo ukončit používání tohoto přípravku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Tento léčivý přípravek může způsobit ospalost a závratě, zejména na začátku léčby. Jestliže tomu tak u Vás bude, neříďte dopravní prostředky ani nepracujte s nástroji.

### **Přípravek X obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak Vám bude přípravek Saroten injekční roztok podán**

Lékař Vám podá přípravek Saroten ve formě injekčního roztoku.

Přípravek X se může přidat do infuze nebo podat injekcí do velkého svalu. Injekční roztok připravený s 0,9% roztokem chloridu sodného se musí použít okamžitě.

Je třeba se vyhnout špatnému podání injekce (pod kůži, mimo cévu, do tepny) kvůli riziku značného poranění tkáně.

Dávkování a délku léčby určí lékař na základě závažnosti Vašeho onemocnění a klinické odpovědi.

Injekční roztok se má používat hlavně k akutní léčbě. Po 1-2 týdnech se k další léčbě mají použít perorální přípravky (užívané ústy). O délce léčby rozhoduje individuálně ošetřující lékař.

Po snížení příznaků deprese je třeba v léčbě amitriptylinem pokračovat až 6 dalších měsíců.

Máte-li pocit, že účinek přípravku X je příliš silný nebo slabý, informujte svého lékaře.

Jestliže je účinek dostatečný, dávka by měla být co nejmenší. V případě potřeby lze využít dostupný rozsah dávek.

Na začátku léčby se dávka musí postupně zvyšovat, při ukončování léčby se musí postupně snižovat.

Doporučená dávka je:

Přípravek Saroten injekční roztok se používá u hospitalizovaných pacientů zejména k zahajovací léčbě depresivních poruch. Přípravek X se obvykle přidává do infuzního roztoku. Denní dávka je obecně 1 až 3 ampulky o objemu 2 ml (což odpovídá 50-150 mg amitriptylin-hydrochloridu/den). Jestliže je třeba dávku zvýšit, je tak třeba učinit postupně během 3 - 7 dnů. Po 1 až 2 týdnech je možno zahájit postupně snižování s přechodem na perorální lékovou formu.

Jestliže není předepsáno jinak, dospělí dostávají 1 ampulku přípravku Saroten o obsahu 2 ml (50 mg amitriptylin-hydrochloridu) v 250 až 500 ml 0,9% roztoku chloridu sodného ve formě 2 - 3 hodinové kapací infuze za kontroly krevního tlaku a EKG.

Přípravek X je také možno injekčně podat do velkého svalu (i. m. injekce). Jestliže není předepsáno jinak, dospělí dostanou jednu polovinu až 2 ampulky (1 až 4 ml injekčního roztoku, což odpovídá 25 až 100 mg amitriptylin-hydrochloridu denně) v několika jednotlivých injekcích, z nichž každá nemá obsahovat více než 25 mg amitriptylin-hydrochloridu.

*Starší pacienti (nad 65 let) a pacienti s onemocněním srdce a cév:*

Starší pacienti často potřebují výrazně nižší dávku a často dosahují uspokojivého výsledku léčby s poloviční denní dávkou. Dávky nad 100 mg je třeba používat s opatrností a možná budete muset častěji chodit na kontrolu ke svému lékaři.

*Pacienti se zvláštními riziky*

U oslabených pacientů s poruchami mozku nebo srdce i u pacientů se špatným krevním oběhem, dýchacími problémy, poruchou funkce jater nebo pokročilou poruchou funkce ledvin se doporučuje snížení dávky.

Pacienti známí jako „pomalí metabolizátoři“ obvykle dostávají nižší dávky. Lékař Vám může odebrat vzorky krve ke stanovení hladiny tohoto léčivého přípravku v krvi (viz také bod 2).

### **Použití u dětí a dospívajících**

Přípravek X se nedává dětem ani dospívajícím.

### **Jestliže jste použil(a) více přípravku X, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře. Udělejte to i v případě, že se u Vás neprojevují žádné známky potíží nebo otravy.

K příznakům předávkování patří:

- rozšířené zornice;
- rychlá nebo nepravidelná srdeční činnost;
- problémy s průchodem vody tělem;
- sucho v ústech a suchý jazyk;
- blokáda střev;
- křeče;
- horečka;
- neklid;
- zmatenost;
- halucinace;
- nekontrolované pohyby;
- nízký krevní tlak, slabý puls, bledost;
- problémy s dýcháním;
- modré zbarvení kůže;
- snížená srdeční frekvence;
- ospalost;
- ztráta vědomí;
- kóma;
- různé srdeční příznaky, například srdeční blokáda, srdeční selhání, nízký krevní tlak, šok způsobený poruchou funkce srdce, metabolická acidóza, nízká hladina draslíku.

### **Jestliže se vynechá dávka přípravku X**

Sjednejte si s lékařem novou schůzku kvůli injekci.

### **Ukončení léčby přípravkem Saroten injekční roztok**

Váš lékař rozhodne o tom, kdy a jak svou léčbu ukončíte, aby se zamezilo nepříjemným příznakům, k nimž by mohlo dojít při náhlém vysazení přípravku (např. bolest hlavy, pocit nepohody, nespavost a podrážděnost).

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Jestliže se u vás vyskytnou některé z následujících příznaků, ihned vyhledejte svého lékaře.

- Střídavé záchvaty rozmazaného vidění, duhových efektů kolem světla a bolesti očí. Než bude možno pokračovat v léčbě tímto přípravkem, je třeba ihned vyšetřit zrak. Může se jednat o příznaky akutního glaukomu (zelený zákal). Velmi vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 10 000 pacientů.  
- Problémy se srdcem nazvaný "prodloužený QT interval" (který je zobrazen na elektrokardiogramu, EKG). Častý nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 10 pacientů.
- Silná zácpa, otok žaludku, horečka a zvracení. Tyto příznaky může způsobit ochrnutí části střev. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Zežloutnutí kůže a očního bělma (žloutenka). Můžete mít zasažená játra. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Tvorba modřin, krvácení, bledost nebo přetrvávající bolest v krku a horečka. Tyto příznaky mohou být prvními známkami možného poškození krve nebo kostní dřeně. Může dojít ke snížení počtu červených krvinek (které přenášejí v těle kyslík), bílých krvinek (které pomáhají bojovat proti infekci) a krevních destiček (které pomáhají se srážením). Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.
- Sebevražedné myšlenky nebo chování. Vzácný nežádoucí účinek, může postihnout až 1 z 1000 pacientů.

V následujícím seznamu jsou uvedeny hlášené nežádoucí účinky s příslušnou četností:

Velmi časté: mohou se objevit u více než 1 osoby z 10

- spavost/ospalost
- třes rukou nebo jiných částí těla
- závratě
- bolest hlavy
- namáhavá nebo rychlá srdeční činnost
- závratě po změně polohy do stoje způsobené nízkým krevním tlakem (ortostatická hypotenze)
- sucho v ústech
- zácpa
- pocit na zvracení nadměrné pocení
- zvýšení tělesné hmotnosti
- poruchy řeči
- agrese
- překrvení nosní sliznice (ucpaný nos)

Časté: mohou se objevit až u 1 osoby z 10

- zmatenost
- sexuální poruchy (snížený sexuální apetit, problémy s erekcí)
- porucha pozornosti
- změny v chuti
- necitlivost nebo mravenčení v rukou nebo nohou
- narušená koordinace
- rozšířené zornice
- srdeční blokáda
- únava
- nízká hladina sodíku v krvi
- neklid
- porucha močení
- pocit žízně

Méně časté: mohou se objevit až u 1 osoby ze 100

- vzrušení, úzkost, problémy se spánkem, noční můry
- křeče (epileptické)
- ušní šelest (zvonění v uších)
- zvýšený krevní tlak
- průjem, zvracení
- kožní vyrážka, kopřivka, otok obličeje a jazyka
- problémy s močením
- zvýšená tvorba mateřského mléka nebo výtok z prsu bez kojení
- zvýšený nitrooční tlak
- kolapsové stavy
- zhoršení srdečního selhání
- poškození funkce jater (např. cholestatické jaterní onemocnění)

Vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 1 000

- snížená chuť k jídlu
- delirium (porucha vědomí zejména u starších pacientů), halucinace (zejména u pacientů se schizofrenií)
- nepravidelnost v srdečním rytmu, nebo ve způsobu, jak bije Vaše srdce
- otok slinných žláz
- vypadávání vlasů
- zvýšená citlivost na sluneční světlo
- zvětšení prsů u mužů
- horečka
- snížení tělesné hmotnosti
- abnormální funkce jater (pozorované v krevních testech)

Velmi vzácné: mohou se objevit až u 1 osoby z 10 000

- onemocnění srdečního svalu
- pocit vnitřního neklidu a nezbytnost být v neustálém pohybu
- onemocnění periferních nervů
- akutní zvýšení tlaku v oku
- zvláštní formy abnormálního srdečního rytmu (tzv torsades de pointes)
- alergický zánět plicních sklípků a plicní tkáně.

Není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

- chybí pocit chuti k jídlu
- zvýšení či snížení hladiny cukru v krvi
- paranoia (nadměrná podezíravost často s bludy)

- poruchy hybnosti (mimovolní pohyby nebo snížené pohyby)
- zánět srdečního svalu způsobený reakcí z přecitlivělosti
- zánět jater
- návaly horka
- reakce v místě injekce

U pacientů užívajících tento typ léčivých přípravků bylo pozorováno zvýšené riziko zlomenin kostí.

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Saroten injekční roztok uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a ampulce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

[Doplní se na národní úrovni]

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek X obsahuje**

Léčivou látkou je amitriptylini hydrochloridum.

[Doplní se na národní úrovni]

#### **Jak přípravek X vypadá a co obsahuje toto balení**

[Doplní se na národní úrovni]

#### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

[Doplní se na národní úrovni]

#### **Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

[Doplní se na národní úrovni]