



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
Δ/ση: Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Ε. ΧΑΝΤΖΗ  
Τηλέφωνο: 6507 000

**ΟΡΘΗ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ 19-11-1999**

Αθήνα, 12-7-1999  
Αριθμ. Πρωτ.: 23843

## ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

**ΘΕΜΑ:** Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE**

Έχοντες υπόψη:

- α. Τις διατάξεις του αρθ. 8 της Κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6α/9392/91/92 “Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β. Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ 194/3-5-1999 (Ορθή Επανακοινοποίηση 15-11-1999)

## Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1) Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:

---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Δισκία που περιέχουν 10 mg amitriptyline hydrochloride  
Δισκία που περιέχουν 25 mg amitriptyline hydrochloride  
Κάψουλες που περιέχουν 25 mg amitriptyline hydrochloride  
Κάψουλες που περιέχουν 75 mg amitriptyline hydrochloride

### 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένα δισκία και κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης για λήψη από το στόμα.

### 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

#### 4.1 Θεραπευτική Ένδειξη

Κατάθλιψη, ιδίως η ενδογενής. Ενδείκνυται περισσότερο σε ασθενείς με άγχος και ψυχοκινητική ανησυχία.

#### 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης

##### 4.2.1 Δοσολογία

Η δοσολογία πρέπει να αρχίζει από χαμηλό επίπεδο και να αυξάνεται σταδιακά, σημειώνοντας προσεκτικά την κλινική ανταπόκριση και οποιαδήποτε ένδειξη δυσανεξίας.

##### Ενήλικες

###### Δισκία

Αρχικά χορηγούνται 25 mg 3 φορές ημερησίως, που αυξάνονται σταδιακά, εάν απαιτείται, κατά 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα μέχρι τα 150 mg ημερησίως. Οι πρόσθετες δόσεις χορηγούνται αρχικά το βράδυ. Η μέση ημερήσια δόση είναι 75 mg.

###### Κάψουλες

Αρχικά χορηγούνται 50 mg κάθε βράδυ, που βαθμιαία αυξάνονται μετά από μία εβδομάδα, αν απαιτείται, κατά 50 mg μέχρι τα 100-150 mg το βράδυ.

Η δόση συντήρησης είναι ίδια με τη βέλτιστη θεραπευτική δόση.

##### Έφηβοι και ηλικιωμένοι ασθενείς

###### Δισκία

Χορηγούνται 10-20 mg 3 φορές ημερησίως.

###### Κάψουλες

Αρχικά χορηγούνται 25 mg κάθε βράδυ, που βαθμιαία αυξάνονται μετά από μία εβδομάδα, αν απαιτείται, κατά 25 mg μέχρι τα 50-75 mg το βράδυ.

Η δόση συντήρησης είναι ίδια με τη βέλτιστη θεραπευτική δόση.

##### Παιδιά

*Δεν χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών*

##### Διάρκεια Θεραπείας

Η θεραπεία με τα αντικαταθλιπτικά είναι συμπτωματική και πρέπει επομένως να συνεχίζεται για κατάλληλο χρονικό διάστημα, συνήθως μέχρι 6 μήνες μετά την ανάνηψη για την πρόληψη των υποτροπών. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα κατάθλιψη (μονοπολική) η θεραπεία συντήρησης μπορεί να χρειασθεί να συνεχισθεί για αρκετά έτη.

Όταν πρόκειται να σταματήσει η θεραπεία, το φάρμακο πρέπει να διακοπεί σταδιακά μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων.

##### 4.2.2 Τρόπος χορήγησης

###### Δισκία

Οι αυξήσεις των δόσεων γίνονται κατά προτίμηση το βράδυ ή πριν την κατάκλιση. Για τη

θεραπεία συντήρησης η ολική ημερήσια δόση μπορεί να χορηγείται σε εφάπαξ δόση κατά προτίμηση πριν την κατάκλιση.

#### *Κάψουλες*

Χορηγούνται μία φορά την ημέρα και συγκεκριμένα το βράδυ. Οι ασθενείς μπορούν να ανοίξουν τις κάψουλες και να καταπιούν τα περιεχόμενα σφαιρίδια με ένα δροσερό ποτό ή π.χ. με λίγο γιαούρτι. Τα σφαιρίδια δεν πρέπει να μασηθούν.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Δεν πρέπει να χορηγείται στη φάση ανάρρωσης αμέσως μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ιστορικό υπερευαισθησίας στα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Βλάβες στην κολποκοιλιακή αγωγιμότητα. Οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, βαρβιτουρικά και οπιούχα. Υπερτροφία του προστάτη με ιστορικό κατακράτησης ούρων. Ταυτόχρονη ή πρόσφατη (λιγότερο από 14 ημέρες) θεραπεία με αναστολείς της MAO.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η αμιτριπυλίνη μπορεί να προκαλέσει έξαρση της συμπτωματολογίας σε σχιζοφρενείς και για αυτό το λόγο συνιστάται ταυτόχρονη χορήγηση νευροληπτικών.

Η πιθανότητα αυτοκτονίας σε ασθενείς με κατάθλιψη παραμένει μέχρις ότου σημειωθεί σημαντική ύφεση της νόσου, επειδή η άρση της ψυχοκινητικής επιβράδυνσης μπορεί να συμβεί πριν από την εμφάνιση της αντικαταθλιπτικής δράσης. Οι ασθενείς με τάσεις αυτοκτονίας δεν πρέπει να έχουν πρόσβαση σε μεγάλες ποσότητες αυτού του φαρμάκου.

Εάν ο ασθενής εισέλθει σε φάση μανίας, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση αμιτριπυλίνης και να αρχίσει η κατάλληλη θεραπεία με κάποιο νευροληπτικό.

*Σύγχρονη χορήγηση αμιτριπυλίνης σε ασθενείς που υφίστανται θεραπεία με ηλεκτροσόκ μπορεί να αυξήσει τους πιθανούς κινδύνους που προέρχονται από αυτή.*

Σε ασθενείς με τη σπάνια κατάσταση του αβαθούς προσθίου θαλάμου και της κλειστής γωνίας του προσθίου θαλάμου των οφθαλμών, μπορεί να προκληθεί οξεία κρίση γλαυκώματος λόγω μυδρίασης της κόρης.

Χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία, δυσκοιλιότητα και σε προχωρημένη ηπατική ή καρδιαγγειακή βλάβη.

*Οι καρδιοπαθείς χρειάζονται στενή παρακολούθηση. Μπορεί να προκληθεί κυρίως από υψηλές δόσεις τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών αρρυθμία, κομβική ταχυκαρδία, επιμήκυνση του χρόνου αγωγιμότητας, έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικό.*

Μεγάλη προσοχή χρειάζεται όταν η αμιτριπυλίνη χορηγείται σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό ή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα για το θυρεοειδή, επειδή μπορεί να παρουσιασθεί καρδιακή αρρυθμία.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν ιδιαίτερη τάση να εμφανίσουν ορθοστατική υπόταση.

Γενικά, οι ηλικιωμένοι και οι έφηβοι είναι περισσότερο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες και γι' αυτό συνιστώνται μικρότερες δόσεις (βλ §4.2.1 Δοσολογία).

Προσοχή χρειάζεται και στη χορήγηση σε διαβητικούς ασθενείς, διότι μπορεί να μεταβληθούν (να αυξηθούν ή να ελαττωθούν) τα επίπεδα του σακχάρου στο αίμα.

Μετά από παρατεταμένη χορήγηση, η απότομη διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει στερητικά συμπτώματα, όπως κεφαλαλγία, αδιαθεσία, ναυτία.

Η σταδιακή μείωση της δοσολογίας έχει αναφερθεί ότι προκαλεί, μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων παροδικά συμπτώματα, περιλαμβανομένων της ευερεθιστότητας, της ανησυχίας και των διαταραχών ονείρων και ύπνου.

Τα συμπτώματα αυτά δεν υποδηλώνουν εθισμό.

#### Προειδοποιήσεις σχετικά με περιεχόμενα έκδοχα:

(Αναγράφονται προειδοποιήσεις που αφορούν σε συγκεκριμένα περιεχόμενα στο προϊόν έκδοχα).

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, όπως η αμιτριπτυλίνη, μεταβολίζονται από το ηπατικό ισοένζυμο CYP2D6 του κυτοχρώματος P450. Το CYP2D6 εμφανίζει πολυμορφία στον πληθυσμό και το ισοένζυμο μπορεί να ανασταλεί από ποικίλα ψυχοτρόπα και άλλα φάρμακα. Παραδείγματα των αλληλεπιδράσεων που μπορούν να προκύψουν είναι η αμοιβαία αναστολή του μεταβολισμού των νευροληπτικών και των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, η αλληλεπίδραση με αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (εκτός από τη σιταλοπράμη, που είναι ασθενέστατος αναστολέας), η αμοιβαία αναστολή του μεταβολισμού των β-αναστολέων (π.χ. της προπρανολόλης) και της αμιτριπτυλίνης και η πρόκληση ορθοστατικής υπότασης κατά τη συγχορήγηση αμιτριπτυλίνης με νεότερα αντιαρρυθμικά (π.χ. κινιδίνη, προκαϊναμίδη).

Η αμιτριπτυλίνη μπορεί να αυξήσει την κατασταλτική δράση του οινοπνεύματος, των βαρβιτουρικών και άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ.

Τα αγγειοσυσταλτικά αποτελέσματα των άμεσης δράσης συμπαθομιμητικών φαρμάκων αδρεναλίνης και νοραδρεναλίνης (επινεφρίνης και νορεπινεφρίνης) ενισχύονται και τοπικά αναισθητικά που περιέχουν τα φάρμακα αυτά ως αγγειοσυσταλτικά πρέπει να χρησιμοποιούνται με μεγάλη προσοχή. Τα γενικά αναισθητικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπότασης και αρρυθμιών, ενώ το αναισθητικό αποτέλεσμα ενισχύεται. Η αντιυπερτασική δράση της κλονιδίνης, της βετανιδίνης και της γουανεθιδίνης μπορεί να μειωθεί. Τα βαρβιτουρικά και άλλα επαγωγά των ενζύμων μπορούν να υποβιάσουν τις στάθμες των τρικυκλικών αναισθητικών στο πλάσμα και να μειώσουν την αντικαταθλιπτική ανταπόκριση. Η σιμετιδίνη και η μεθυλο-φαινυδάτη αυξάνουν τις στάθμες των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών στο πλάσμα και την συνοδό τοξικότητα. Η ταυτόχρονη θεραπεία με την L-dopa μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αποτελέσματος της L-dopa και σε αύξηση του κινδύνου καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Η ταυτόχρονη χορήγηση με αντιχολινεργικά φάρμακα πρέπει να αποφεύγεται επειδή αυξάνεται η δράση αυτών των φαρμάκων και υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης παραλυτικού ειλεού, υπερπυρεξίας κ.λ.π.

Τα θυρεοειδικά σκευάσματα αυξάνουν τις παρενέργειες και την τοξικότητα της αμιτριπτυλίνης και των άλλων τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών.

Το κάπνισμα, τα αντιεπιληπτικά και τα αντισυλληπτικά επιταχύνουν το μεταβολισμό της αμιτριπτυλίνης και μειώνουν το επίπεδό της στο αίμα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων της MAO μπορεί να προκαλέσει υπερτασικές κρίσεις και υπερπυρεξία (σεροτονινεργικό σύνδρομο). Εξωπυραμδικές αντιδράσεις έχουν

παρατηρηθεί κατά την ταυτόχρονη χορήγηση αλάτων λιθίου και αμιτριπτυλίνης, όπως επίσης και όταν η αμιτριπτυλίνη συγχωρηγείται με αιθοχλωροβυνόλη σε καταστάσεις delirium.

Η αντισταμινική ισχύς είναι της ίδιας τάξης μεγέθους όπως αυτή της διφαινυδραμίνης και, επομένως, η αμιτριπτυλίνη μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την αντίδραση οίνοπνεύματος-δισουλφιράμης.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

##### **Κύηση**

Η αμιτριπτυλίνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την εγκυμοσύνη, εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος της ασθενούς υπερσταθμίζει το θεωρητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Λόγω του κινδύνου στερητικών συμπτωμάτων κατά τη νεογνική περίοδο, συνιστάται η διακοπή της θεραπείας με την αμιτριπτυλίνη περίπου 14 ημέρες πριν από τον τοκετό με τη βαθμιαία ελάττωση της δοσολογίας.

**Γαλουχία:** Υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών στο βρέφος. Να μην χορηγείται κατά τον θηλασμό.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και το χειρισμό μηχανημάτων

Η αμιτριπτυλίνη είναι κατασταλτικό φάρμακο.

Οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφούνται ψυχοτρόπα φάρμακα μπορεί να αναμένεται ότι θα εμφανίσουν κάποια μείωση γενικά της προσοχής και της συγκέντρωσης, είτε λόγω της ίδιας της νόσου, είτε λόγω του φαρμάκου είτε και των δύο, και θα πρέπει να επιστάται η προσοχή τους στην ικανότητά τους να οδηγούν αυτοκίνητο ή να χειρίζονται μηχανήματα.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η αμιτριπτυλίνη μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες παρόμοιες με των άλλων κυκλικών αντικαταθλιπτικών. Μερικές από τις παρενέργειες που αναφέρονται στη συνέχεια, π.χ. κεφαλαλγία, τρόμος, διαταραχή της συγκέντρωσης, ξηρότητα του στόματος, δυσκοιλιότητα και μείωση της libido, μπορεί επίσης να αποτελούν συμπτώματα της κατάθλιψης και να εξασθενούν με τη βελτίωση της καταθλιπτικής κατάστασης.

##### Συχνές (>5%)

*Διαταραχές του κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος:* Κεφαλαλγία, τρόμος, ζάλη

*Διαταραχές όρασης:* Διαταραχές προσαρμογής, μυδρίαση

*Ψυχιατρικές διαταραχές:* Υπνηλία, μείωση συγκέντρωσης

*Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος:* Ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, ναυτία

*Μεταβολικές και τροφικές διαταραχές:* Αύξηση βάρους

*Καρδιαγγειακές διαταραχές, γενικές:* Ορθοστατική υπόταση

*Διαταραχές καρδιακής συχνότητας και καρδιακού ρυθμού:* Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία

*Οργανισμός ως σύνολο:* Κόπωση

##### Λιγότερο συχνές (1-4%)

*Διαταραχές δέρματος και εξαρτημάτων:* Αύξηση εφίδρωσης

*Κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα:* Αταξία

*Ψυχιατρικές διαταραχές:* Ελάττωση libido, σύγχυση

*Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος:* Αλλοίωση της γεύσης

*Διαταραχές καρδιακού ρυθμού και καρδιακής συχνότητας: Ανωμαλίες ΗΚΓ - αύξηση QT διαστήματος, διεύρυνση QRS (αποκλεισμός κλάδου του δεματίου)*

#### Σπάνιες (<1%)

*Διαταραχές δέρματος και εξαρτημάτων: Εξάνθημα, κνίδωση, οίδημα προσώπου και γλώσσας, φωτοευαισθησία*

*Διαταραχές όρασης: Γλαύκωμα*

*Διαταραχές ακοής και αιθουσαίου συστήματος: Εμβοές*

*Διαταραχές περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος: Παισιθήσεις, σπασμοί, παραλήρημα (ηλικιωμένοι ασθενείς), ελαφρά εξωπυραμидικά συμπτώματα, ανησυχία*

*Ψυχιατρικές διαταραχές: Υπομανία, μανία, άγχος, αϋπνία, νοσηρά όνειρα, ανορεξία, ψευδαισθήσεις (σχιζοφρενείς ασθενείς)*

*Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος: Διάρροια, έμετος, διόγκωση σιαλογόνων αδένων, παραλυτικός ειλεός, ανορεξία, στοματίτιδα, μαύρη γλώσσα.*

*Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων οδών: Ανωμαλίες δοκιμασιών ηπατικών λειτουργιών - αύξηση τρανσαμινασών και αλκαλικής φωσφατάσης, ίκτερος*

*Μεταβολικές και τροφικές διαταραχές: Ελάττωση βάρους*

*Ενδοκρινικές διαταραχές: Γυναικομαστία διόγκωση των όρχεων στους άρρενες, διόγκωση μαστών και γαλακτόρροια στις γυναίκες, ανικανότητα.*

*Καρδιαγγειακές διαταραχές, γενικές: Υπέρταση*

*Διαταραχές καρδιακής συχνότητας και καρδιακού ρυθμού: Αλλοιώσεις κολποκοιλιακής αγωγής, κολποκοιλιακός αποκλεισμός*

*Διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων και ΔΕΣ: Καταστολή μυελού, όπως ακοκκιοκυττάρωση, λευκοπενία, ηωσινοφιλία*

*Διαταραχές αιμοπεταλίων, ροής και πήξης: Θρομβοκυτοπενία*

*Διαταραχές ουροποιητικού συστήματος: Επίσχεση ούρων*

*Οργανισμός ως σύνολο: Πυρετός, αιμωδίες των άκρων, σύνδρομο προσομειάζον στο λύκο.*

*Συμπτώματα στέρησης: Μετά από παρατεταμένη χορήγηση, η απότομη διακοπή μπορεί να προξενήσει ναυτία, πονοκέφαλο, αδιαθεσία.*

Η σταδιακή μείωση της δοσολογίας έχει αναφερθεί ότι προκαλεί, μέσα σε διάστημα δύο εβδομάδων παροδικά συμπτώματα, περιλαμβανομένων της ευερεθιστότητας, της ανησυχίας και των διαταραχών ονείρων και ύπνου.

Σπάνια εμφανίστηκαν συμπτώματα μανίας ή υπομανίας 2-7 ημέρες μετά την διακοπή σε ασθενείς με χρόνια χορήγηση.

## **4.9 Υπερδοσολογία**

*Υπερδοσολογία μπορεί να προκαλέσει θάνατο. Είναι συνήθης η σκόπιμη λήψη τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών μαζί με αλκοόλ. Τα συμπτώματα ποικίλουν και η αντιμετώπιση είναι πολύπλοκη. Συχνά απαιτείται ψυχιατρική παρακολούθηση του ασθενούς.*

Συμπτώματα Υπνηλία ή ανησυχία, διέγερση, ψευδαισθήσεις. Αντι-χολινεργικές επιδράσεις: Μυδρίαση, ταχυκαρδία, επίσχεση ούρων, ξηρότητα βλεννογόνων, μείωση κινητικότητας εντέρου. Σπασμοί. Πυρετός. Αιφνίδια εμφάνιση καταστολής του ΚΝΣ, κόμα, καταστολή αναπνοής. Καρδιακά συμπτώματα: Αρρυθμίες (κοιλιακές ταχυαρρυθμίες, torsades de pointes, κοιλιακή μαρμαρυγή), καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, καρδιογενές σοκ. Μεταβολική οξέωση, υποκαλιαιμία.

Αντιμετώπιση: Εισαγωγή σε νοσοκομείο (μονάδα εντατικής θεραπείας). Η θεραπεία είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Γαστρική αναρρόφηση και πλύση του στομάχου ακόμη και σε όψιμο στάδιο μετά τη λήψη από το στόμα και θεραπεία με ζωικό άνθρακα. Η

*πρόκληση εμέτου αντενδείκνυται. Πρέπει να λαμβάνονται μέτρα για την υποστήριξη του αναπνευστικού και του καρδιαγγειακού συστήματος. Συνεχής ΗΚΓ/κή παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας για 3-5 ημέρες. Οι σπασμοί μπορούν να αντιμετωπισθούν θεραπευτικά με τη διαζεπάμη. Παρακολούθηση συμπτωμάτων καταστολής ΚΝΣ και αναπνευστικού.*

Υπάρχουν σημαντικές ατομικές διαφορές στην ανταπόκριση της υπέρβασης της δοσολογίας. Σε ενήλικες περισσότερα από 500 mg προκάλεσαν μέτριας βαρύτητας έως βαρείες δηλητηριάσεις και λιγότερα από 1000 mg υπήρξαν θανατηφόρα.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κώδικας ATC: N 06 AA 09

Η αμιτριπυλίνη είναι τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό. Η αμιτριπυλίνη, μία τριτοταγής αμίνη, κατέχει κεντρική θέση μεταξύ των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών και είναι περίπου εξ ίσου δραστική *in vivo* ως αναστολέας της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις. Ο κύριος μεταβολίτης, η νορτριπυλίνη, είναι σχετικά δραστικότερος ως αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης, ενώ ταυτόχρονα αποκλείει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης. Η αμιτριπυλίνη έχει αρκετά ισχυρές αντιχολινεργικές, αντισταμινικές και κατασταλτικές ιδιότητες και ενισχύει τις δράσεις των κατεχολαμινών.

Η αμιτριπυλίνη ανυψώνει το υποβιβασμένο επίπεδο του συναισθήματος. Το ευνοϊκότερο αποτέλεσμα επιτυγχάνεται στις ενδογενείς καταθλίψεις, αλλά ασθενείς που πάσχουν από άλλες καταθλιπτικές καταστάσεις μπορούν επίσης να ανταποκριθούν στην αμιτριπυλίνη. Λόγω της κατασταλτικής της δράσης, η αμιτριπυλίνη έχει ιδιαίτερη αξία στις καταθλίψεις που συνοδεύονται από άγχος, διέγερση, ανησυχία και διαταραχές του ύπνου. Η αντικαταθλιπτική δράση συνήθως εγκαθίσταται μετά από 2-4 εβδομάδες, ενώ η κατασταλτική δεν καθυστερεί.

### 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

#### Απορρόφηση

##### *Δισκία*

Η απορρόφηση των δισκίων από το στόμα οδηγεί σε μέγιστες στάθμες πλάσματος σε περίπου 4 ώρες ( $T_{max}=3,89\pm 1,87$  ώρες, όριο 1,03-7,98 ώρες). Μετά τη χορήγηση από το στόμα 50 mg, η μέση  $C_{max}$  ανέρχεται σε  $30,95\pm 9,61$  ng/mL, όριο 10,85-45,70 ng/mL ( $111,57\pm 34,64$  nmol/L, όριο 39,06-164,52 nmol/L). Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα είναι 53 % ( $F_{abs}=0,527\pm 0,123$ , όριο 0,219-0,756).

##### *Κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης*

Σε αντίθεση με τις καμπύλες ορού των δισκίων που δείχνουν μία χαρακτηριστική αρχική μέγιστη τιμή, η καμπύλη της κάψουλας ανέρχεται βραδέως σε μία επίπεδη στάθμη με χαμηλότερες συγκεντρώσεις από τις μέγιστες τιμές των καμπυλών των δισκίων.  $T_{max}=7,1\pm 1,9$  ώρες, όριο 2,0-10,0 ώρες. Μετά τη χορήγηση από το στόμα 50 mg η μέση  $C_{max}$  ισούται με  $21,5\pm 9,0$  ng/mL, όριο 13,2-35,8 ng/mL ( $77,5-32,4$  nmol/L). Με τον τρόπο αυτό

αποφεύγονται οι υψηλές μέγιστες στάθμες με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιακών επιπλοκών.

### **Κατανομή**

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής ( $V_{db}$ ) που υπολογίστηκε μετά από ενδοφλέβια χορήγηση είναι  $1221 \pm 280$  L, όριο 769-1702 L ( $16 \pm 3$  L/kg). Η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ανέρχεται σε περίπου 95 %. Η αμιτριπτυλίνη και ο κύριος μεταβολίτης της, η νορτριπτυλίνη, διέρχονται το φραγμό του πλακούντα.

### **Βιομετατροπή**

Ο μεταβολισμός της αμιτριπτυλίνης τελείται κυρίως με απομεθυλίωση και υδροξυλίωση που ακολουθείται από σύνδεση με το γλυκουρονικό οξύ. Ο μεταβολισμός υπόκειται σε γενετική πολυμορφία. Ο κύριος μεταβολίτης είναι η δευτεροταγής αμίνη νορτριπτυλίνη. Η νορτριπτυλίνη είναι ισχυρότερος αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης παρά της σεροτονίνης, ενώ η αμιτριπτυλίνη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης εξ ίσου ικανοποιητικά. Οι περαιτέρω μεταβολίτες, όπως η cis και η trans 10-υδροξυ-αμιτριπτυλίνη και η cis και η trans 10-υδροξυ-νορτριπτυλίνη, έχουν το ίδιο προφίλ με τη νορτριπτυλίνη, αλλά είναι σημαντικά ασθενέστερες. Η απομεθυλο-νορτριπτυλίνη και το N-οξείδιο της αμιτριπτυλίνης ανευρίσκονται στο πλάσμα σε ελάχιστες μόνο ποσότητες. Το τελευταίο είναι σχεδόν ανενεργό. Όλοι οι μεταβολίτες έχουν μικρότερη αντιχολινεργική δράση από την αμιτριπτυλίνη και τη νορτριπτυλίνη. Στο πλάσμα η ολική ποσότητα της 10-υδροξυ-νορτριπτυλίνης επικρατεί, αλλά οι περισσότεροι από τους μεταβολίτες είναι ενωμένοι με το γλυκουρονικό οξύ.

### **Αποβολή**

Η ημιπερίοδος ζωής ( $t_{1/2}$ ) της αμιτριπτυλίνης μετά τη χορήγηση από το στόμα ανέρχεται περίπου σε 25 ώρες ( $24,65 \pm 6,31$  ώρες, όριο 16,49-40,36 ώρες). Η μέση συστηματική κάθαρση ( $Cl_r$ ) ανέρχεται σε  $39,24 \pm 10,18$  L/h, όριο 24,53-53,73 L/h.

Η αποβολή τελείται κυρίως με τα ούρα. Η απέκκριση της αναλλοίωτης αμιτριπτυλίνης από τους νεφρούς είναι ασήμαντη (περίπου 2 %).

Στις μητέρες που θηλάζουν η αμιτριπτυλίνη και η νορτριπτυλίνη εκκρίνονται σε μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα. Η σχέση των συγκεντρώσεων γάλακτος : πλάσματος στις γυναίκες είναι 1:2. Η υπολογιζόμενη ημερήσια έκθεση (αμιτριπτυλίνη + νορτριπτυλίνη) του νεογνού ανέρχεται κατά μέσο όρο στο 2% των αντίστοιχων βάσει του βάρους της μητέρας δόσεων της αμιτριπτυλίνης (σε mg/kg).

Τα επίπεδα σταθεροποιημένης κατάστασης της αμιτριπτυλίνης και της νορτριπτυλίνης στο πλάσμα επιτυγχάνονται μέσα σε μία εβδομάδα στους περισσότερους ασθενείς και στη σταθεροποιημένη κατάσταση το επίπεδο του πλάσματος περιλαμβάνει ίσα περίπου μέρη αμιτριπτυλίνης και νορτριπτυλίνης όλο το 24ωρο μετά από τη θεραπεία με τα συμβατικά δισκία 3 φορές ημερησίως. Όταν χορηγούνται οι κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης το βράδυ, η συγκέντρωση της αμιτριπτυλίνης είναι υψηλότερη τη νύκτα και ελαττώνεται την ημέρα, ενώ η συγκέντρωση της νορτριπτυλίνης είναι σταθερή όλο το 24ωρο προεξάρχοντας έτσι κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Η θεραπευτική συγκέντρωση πλάσματος στην ενδογενή κατάθλιψη ανέρχεται σε 100-250 ng/mL (370-925 nmol/L) (για την αμιτριπτυλίνη + νορτριπτυλίνη). Στάθμες άνω των 300-400 ng/mL συνοδεύονται από αυξημένο κίνδυνο διαταραχής της καρδιακής αγωγής με την έννοια παράτασης του συμπλέγματος QRS ή κολποκοιλιακού αποκλεισμού.

### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Στους ηλικιωμένους ασθενείς αποδείχθηκε αύξηση του χρόνου ημιζωής και ελάττωση των τιμών της κάθαρσης μετά από τη λήψη από το στόμα ( $Cl_r$ ) που οφείλονται σε ελάττωση του



ρυθμού του μεταβολισμού.

#### Μείωση της ηπατικής λειτουργίας

Διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να ελαττώσει την αποβολή από το ήπαρ οδηγώντας σε αύξηση του ύψους των επιπέδων του πλάσματος.

#### Μείωση της νεφρικής λειτουργίας

Η νεφρική ανεπάρκεια δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της αμιτριπυλίνης.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα ασφαλείας**

Η οξεία τοξικότητα των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, συμπεριλαμβανομένης και της αμιτριπυλίνης, είναι υψηλή.

Η LD<sub>50</sub> στον ποντικό ήταν 196±22 mg/kg από το στόμα και στον αρουραίο 492±38 mg/kg από το στόμα. Η οξεία τοξικότητα ήταν σημαντικά χαμηλότερη, όταν η αμιτριπυλίνη χορηγείτο με τη μορφή του σκευάσματος ελεγχόμενης αποδέσμευσης, δηλ. η LD<sub>50</sub> ανερχόταν σε > 1600 mg/kg.

Η χορήγηση υψηλών δόσεων αμιτριπυλίνης με τη μορφή των καψουλών ελεγχόμενης αποδέσμευσης προκαλεί λιγότερες τοξικές εκδηλώσεις (ηλεκτροκαρδιογραφικές και καρδιαγγειακές) από τη χορήγηση με τη μορφή των συμβατικών δισκίων στη γάτα και το σκύλο.

Η αμιτριπυλίνη χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη από το 1960.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

*Δισκία:*

*Κάψουλες:*

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Καμία γνωστή.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

### **6.4 Ειδικές προφυλάξεις για την αποθήκευση**

Καμία.

### **6.5 Φύση και περιεχόμενα περιέκτη**

### **6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού**

Δεν είναι απαραίτητες.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

## **ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

*Amitript.doc*