

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
АМІТРИПТИЛІНУ ГІДРОХЛОРИД
(AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE)

Склад:

діюча речовина: амітриптиліну гідрохлорид;

1 таблетка містить 25 мг амітриптиліну гідрохлориду;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідратцелюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Код АТС N06A A09.

Клінічні характеристики.

Показання.

Тяжка депресія, особливо з характерними рисами тривоги, збудження та розладів сну.

Депресивні стани у хворих на шизофренію у комбінації з нейролептиком для попередження загострення галюцинацій і параноїдної манії. Хронічний больовий синдром. Нічний енурез за умови відсутності органічної патології.

Протипоказання.

Гіперчутливість до амітриптиліну або до будь-якого зі складових препарату. Нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Будь-якого роду блокади або порушення ритму серця, а також недостатність коронарних артерій. Одночасне лікування із застосуванням ІМАО (інгібіторів моноаміноксидази) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»). Одночасне призначення амітриптиліну та інгібіторів МАО може зумовити розвиток серотонінового синдрому (поєднання симптомів, що, можливо, включає тривожне збудження, сплутаність свідомості, тремор, міоклонус і гіпертермію). Лікування із застосуванням амітриптиліну можна розпочинати через 14 діб після припинення прийому необоротних неселективних ІМАО, а також не менш ніж через 1 добу після припинення застосування препаратів оборотної дії моклобеміду і селегіліну. Лікування із застосуванням ІМАО можна розпочинати через 14 діб після припинення прийому амітриптиліну.

Спосіб застосування та дози.

Депресія. Лікування слід розпочинати із застосування низьких доз і поступовим їх підвищенням при ретельному спостереженні клінічного ефекту і ознак чутливості до лікарського засобу. Дози понад 150 мг /добу (до 225 мг/добу, а інколи – до 300 мг/добу) слід застосовувати в умовах стаціонару.

Дорослі: спочатку 25 мг 3 рази на добу з поступовим підвищенням при необхідності на 25 мг кожного другого дня до 150 мг на добу (зрідка – до 225-300 мг/добу в умовах стаціонару).

Підтримуюча доза відповідає оптимальній терапевтичній.

Пацієнти старше 65 років: спочатку 10 мг тричі на добу з поступовим підвищенням при необхідності кожного другого дня до 100-150 мг на добу. Додаткову дозу зазвичай призначають ввечері. Підтримуюча доза відповідає оптимальній терапевтичній.

Тривалість терапії. Антидепресантний ефект зазвичай розвивається протягом 2-4 тижнів. Лікування антидепресантами має симптоматичний характер і тому має проводитися протягом відповідного проміжку часу, зазвичай до 6 місяців після одужання з метою профілактики рецидиву. У хворих на рецидивуючу (уніполярну) депресію підтримуюча терапія може бути необхідною протягом кількох років для запобігання новим епізодам.

Хронічний больовий синдром.

Дорослі. Спочатку 25 мг увечері. Дозу можна поступово збільшити відповідно до ефекту терапії до максимум 100 мг увечері.

У хворих літнього віку лікування слід розпочинати приблизно з половинної величини рекомендованої дози.

Нічний енурез.

Діти віком 7-12 років – 25 мг, від 12 років – 50 мг за 1/2-1 годину до сну.

Тривалість терапії – не більше 3 місяців.

Зниження функції нирок: пацієнтам зі зниженою функцією нирок амітриптилін можна призначати у звичайних дозах.

Зниження функції печінки: рекомендується обережний підбір дози і, якщо можливо, визначення вмісту препарату у сироватці крові.

Метод застосування: збільшення дози зазвичай здійснюють за рахунок прийому препарату у вечірній час або перед відходом до сну. При підтримуючій терапії загальну добову дозу можна приймати одноразово переважно перед сном. Таблетки слід проковтувати, запиваючи водою.

Припинення лікування: у разі припинення лікування слід протягом кількох тижнів поступово зменшувати дозу препарату.

Побічні реакції.

Амітриптилін здатен спричинити побічні ефекти, аналогічні до тих, що виникають при прийомі інших трициклічних антидепресантів. Деякі з побічних ефектів, наведені нижче (головний біль, тремор, порушення концентрації уваги, запор і зниження лібідо), можуть також бути симптомами депресії і, звичайно, слабшають у міру поліпшення депресивного стану.

У переліку, наведеному нижче, використовуються такі умовні поняття.

Терміни MedDRA BOOЗ, яким надається перевага, для класів систем органів:

дуже часті (>1/10); часті (>1/100, <1/10); нечасті (>1/1000, <1/100); рідкісні (>1/10000, <1/1000); поодинокі (<1/10000).

Класи систем органів за MedDRA	Частота	Прояви
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія
Розлади харчування та обміну речовин	Рідкісні	Знижений апетит
Психічні розлади	Часто Нечасто Рідкісні	Стан сплутаності свідомості, зниження лібідо Гіпоманія, манія, тривожний стан, безсоння, нічні жахіття. Делірій (у хворих літнього віку), галюцинації (у хворих на шизофренію)
Розлади нервової системи	Дуже часто Часто Нечасто	Сонливість, тремор, запаморочення, головний біль Розлади уваги, дисгевзія, парестезії, атаксія Судоми
Зорові порушення	Дуже часто Часто Нечасто	Розлади акомодатії Мідріаз Збільшення внутрішньоочного тиску
Слухові і вестибулярні порушення	Нечасто	Шум у вухах

Кардіологічні порушення	Дуже часто Часто	Посилене серцебиття, тахікардія Атріовентрикулярні блокади, блокади ніжок провідної системи, порушення показників електрокардіографії (подовження інтервалу QT та комплексу QRS)
Судинні розлади	Рідкісно Дуже часто Нечасто	Аритмія Ортостатична гіпотензія Гіпертензія
Шлунково-кишкові розлади	Дуже часто Нечасто Рідкісні	Сухість у роті, запор, нудота Діарея, блювання, набряк язика Збільшення слинних залоз, паралітична кишкова непрохідність
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Рідкісні	Жовтяниця, порушення показників функціонального стану печінки, підвищення активності фосфатази крові і трансаміназ
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто Нечасто Рідкісні	Гіпергідроз Висипання, уртикарії, набряк обличчя Алопеція, реакції фотосенсибілізації
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто	Затримка сечі
Порушення репродуктивної системи та молочних залоз	Часто Рідкісно	Еректильна дисфункція Гінекомастія
Загальні розлади	Часто Рідкісні	Втома Пірексія
Інші прояви	Дуже часто Рідкісні	Збільшення маси тіла Зменшення маси тіла

Передозування.

Симптоми

Симптоматика може з'явитися поволі і замасковано, однак часом різко та раптово. Спочатку спостерігається сонливість або збудження та галюцинації. Антихолінергічні симптоми представлені мідріазом, тахікардією, затримкою сечі, сухістю слизових оболонок та пригніченням моторики кишечника. Можливі судоми, пропасниця, раптовий розвиток пригнічення центральної нервової системи. Пригнічення свідомості прогресує у кому з пригніченням дихальної функції.

Кардіальні симптоми: аритмії (вентрикулярні тахіаритмії, тріпотіння-мерехтіння, фібриляція шлуночків). На ЕКГ виявляється подовжений інтервал PR, розширення комплексу QRS, подовження QT, розширення або інверсія зубця T, депресія сегмента ST, а також різного ступеня серцеві блокади аж до зупинки серця. Розширення комплексу QRS зазвичай чітко корелює із тяжкістю токсичності після гострого перевищення дози. Розвивається серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок. Наростає метаболічний ацидоз, гіпокаліємія. Після пробудження знову можливі сплутаність свідомості, тривожне збудження, галюцинації та атаксія.

Лікування

Госпіталізація (у відділення інтенсивної терапії) Лікування носить симптоматичний і підтримуючий характер. Показані зондове спорожнення шлунка і лаваж, навіть у пізній термін після перорального прийому, а також препарати активованого вугілля. Обов'язковим є ретельний моніторинг стану навіть за умов очевидно нетяжкого випадку. Оцінюють стан свідомості, характер пульсу, артеріальний тиск та функцію дихання; через невеликі проміжки часу проводять визначення вмісту електролітів і газів крові. Прохідність дихальних шляхів забезпечують при необхідності шляхом інтубації. Загалом рекомендується проведення лікування із застосуванням примусової вентиляції легенів для запобігання можливій зупинці

дихання. Безперервний ЕКГ-моніторинг слід проводити протягом 3-5 діб. При розширенні інтервалу QRS, серцевій недостатності та шлуночкових аритміях може бути ефективним зсув рН крові у лужний бік (призначення розчину бікарбонату або проведення гіпервентиляції) зі швидким введенням гіпертонічного розчину натрію хлориду (100-200 ммоль Na⁺).

При необхідності застосовують кардіоверсію та дефібриляцію. Циркуляторну недостатність коригують за допомогою плазмозамінників, а у тяжких випадках – шляхом інфузії добутаміну (спочатку зі швидкістю 2-3 мкг/кг на хвилину) зі збільшенням дози залежно від ефекту. Збудження та судоми можуть бути припинені за допомогою призначення діазепаму.

Чутливість до перевищення дози є переважно індивідуальною. Діти при цьому особливо схильні до розвитку явищ кардіотоксичності та судом.

У дорослих дози понад 500 мг можуть спричинити інтоксикації середнього і тяжкого ступеня, дози ж трохи менше 1000 мг були летальними.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амітриптилін не призначають у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода. Призначення високих доз трициклічних антидепресантів протягом III триместру вагітності може спричинити нейроповедінкові порушення у новонароджених. У новонароджених, згідно з повідомленнями, встановлено лише випадки сонливості як результат впливу амітриптиліну та затримки сечі як результат впливу нортриптиліну (метаболіт амітриптиліну), якщо препарат був призначений вагітним жінкам до пологів.

Препарат виявляється у грудному молоці в низьких концентраціях, тому його вплив на немовля при вживанні терапевтичних доз є малоімовірним. Отримувана дитиною доза становить приблизно 2 % від дози матері, у співвідношенні до маси дитини (у мг/кг). За умови клінічної необхідності протягом терапії амітриптиліном годування груддю можна продовжувати, але рекомендується спостереження за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

Діти.

Амітриптилін не рекомендується для лікування депресії дітям через недостатність даних щодо безпеки та ефективності. Лікування амітриптиліном пов'язують з ризиком кардіоваскулярних побічних явищ у всіх вікових групах.

Амітриптилін застосовують дітям віком 7-12 років для лікування нічного енурезу за умови відсутності органічної патології.

Особливості застосування.

Амітриптилін не слід призначати одночасно з ІМАО (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

При застосуванні високих доз препарату зростає імовірність розвитку порушень ритму серця і тяжкої артеріальної гіпотензії. Розвиток таких станів можливий також при застосуванні звичайних доз у хворих з уже наявними захворюваннями серця.

Амітриптилін слід призначати з обережністю хворим із судомними розладами, затримкою сечі, гіпертрофією передміхурової залози, гіпертиреозом, при наявності параноїдних симптомів, а також тяжкими захворюваннями печінки або серцево-судинної системи.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїциду. Такий ризик може існувати аж до досягнення стійкої ремісії і виникати спонтанно протягом курсу терапії. На фоні лікування антидепресантами слід ретельно спостерігати за станом хворих, особливо на початку терапії, щодо клінічного погіршення та/або появи суїцидальних думок та поведінки.

Хворі зі схильністю до суїциду не повинні мати доступ до великої кількості лікарських засобів.

Особлива увага потрібна у разі призначення амітриптиліну хворим на гіпертиреоз або ж тим, хто приймає препарати тиреоїдних гормонів, оскільки можливий розвиток аритмій серця.

Хворі літнього віку особливо схильні до розвитку постуральної гіпотензії під час лікування амітриптиліном.

У хворих, які страждають на маніакально-депресивні розлади, можливий перехід захворювання до маніакальної фази; з моменту початку маніакальної фази захворювання пацієнта необхідно припинити терапію амітриптиліном.

При застосуванні амітриптиліну з приводу депресивного компонента шизофренії можливе посилення психотичних симптомів. Амітриптилін слід призначати у комбінації з нейролептиками.

У пацієнтів з рідкісним станом малої глибини і вузького кута передньої камери ока можливе провокування нападів гострої глаукоми внаслідок дилатації зіниці.

Застосування анестетиків на тлі терапії три-/тетрациклічними антидепресантами може збільшувати ризик аритмій і артеріальної гіпотензії. По можливості необхідно припинити застосування амітриптиліну за кілька днів до хірургічного втручання. При неминучості невідкладного оперативного втручання обов'язковим є інформування анестезіолога про лікування амітриптиліном.

Як і інші психотропні засоби, амітриптилін здатний змінювати чутливість організму до інсуліну і глюкози, що потребує корекції протидіабетичної терапії у хворих на цукровий діабет; крім того, депресивне захворювання може проявлятися змінами балансу глюкози в організмі пацієнта.

Повідомляється про випадки гіперпірексії на фоні застосування трициклічних антидепресантів у разі призначення одночасно з антихолінергічними або нейролептичними лікарськими засобами, особливо при спекотній погоді.

Раптове припинення терапії після тривалого лікування здатне спричинити симптоми відміни у вигляді головного болю, нездужання, безсоння і дратівливості. Такі симптоми не є ознаками медикаментозної залежності.

Допоміжні речовини: таблетки препарату містять лактозу, моногідрат. Хворим з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної ман абсорбції не слід приймати цей лікарський засіб.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Амітриптилін є седативним лікарським засобом. У пацієнта, який отримує психотропний препарат, можна очікувати порушення загальної уваги і здатності до зосередження, що обумовлює небезпеку та заборону керувати автомобілем і працювати з механічним устаткуванням.

□

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні властивості

Протипоказані комбінації

Інгібітори МАО (неселективні, а також селективні А [моклобемід] і В [селегілін]) – ризик «серотонінового синдрому» (див. розділ «Протипоказання»).

Небажані комбінації

Симпатоміметичні засоби: амітриптилін здатен потенціювати кардіоваскулярні ефекти адреналіну, ефедрину, ізопреналіну, норадреналіну, фенілефрину і фенілпропаноламіну.

Блокатори адренергічних нейронів: трициклічні антидепресанти можуть перешкоджати антигіпертензивним ефектам гуанетидину, бетанідину, резерпіну, клонідину і метилдопи. Рекомендується переглянути усю схему антигіпертензивної терапії під час лікування з використанням трициклічних антидепресантів.

Антихолінергічні засоби: трициклічні антидепресанти здатні потенціювати ефекти таких лікарських засобів стосовно ока, центральної нервової системи, кишечника і сечового міхура; слід уникати одночасного з ними застосування через підвищений ризик паралітичної кишкової непрохідності, гіперпірексії тощо.

Лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT електрокардіограми, в тому числі протиаритмічні препарати (хінідин), антигістамінні (астемізол та терфенадин), деякі антипсихотичні ліки (зокрема пімозид та сертиндол), цизаприд, галофантрин та соталол можуть збільшувати ймовірність шлуночкових аритмій у разі прийому разом з трициклічними антидепресантами.

Противіробкові засоби, такі як флуконазол і тербінафін, зумовлюють збільшення концентрації в сироватці крові трициклічних антидепресантів і вираженості супутньої токсичності. Бувають випадки втрати свідомості та виникнення хаотичної поліморфної шлуночкової тахікардії.

Депресанти центральної нервової системи: амітриптилін здатний посилювати ефекти алкоголю, барбітуратів та інших засобів пригнічення центральної нервової системи.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших медикаментозних засобів на фармакокінетику трициклічних антидепресантів

Трициклічні антидепресанти, включаючи амітриптилін, метаболізуються ізоензимом CYP2D6 цитохрому P450 печінки. CYP2D6 характеризується поліморфізмом у популяції і його активність може пригнічуватися багатьма психотропними, а також іншими лікарськими засобами, як, наприклад, нейролептиками, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну за винятком циталопраму (який є дуже слабким інгібітором ізоензиму), блокаторами β -адренорецепторів, а також протиаритмічними засобами. Також беруть участь у метаболізмі амітриптиліну ізоензими CYP2C19 і CYP3A.

Барбітурати, так само як і інші стимулятори ензимів, наприклад, рифампіцин та карбамазепін, можуть посилювати метаболізм і тим самим зумовлювати зниження вмісту трициклічних антидепресантів у плазмі крові і зменшення антидепресантного ефекту.

Циметидин і метилфенідат, а також препарати блокаторів кальцієвих каналів підвищують рівні трициклічних сполук у плазмі і відповідну токсичність.

Трициклічні антидепресанти і нейролептики взаємно пригнічують метаболізм один одного; це може призвести до зниження судомного порога і появи судом. Може бути необхідною корекція доз зазначених лікарських засобів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка

Амітриптилін являє собою трициклічний антидепресант. Амітриптилін є третинним аміном, посідає центральне місце серед трициклічних антидепресантів, оскільки він приблизно рівною мірою активний *in vivo* як інгібітор захоплення серотоніну і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями. Основний метаболіт сполуки нортриптилін є відносно сильнішим інгібітором захоплення норадреналіну, однак також блокує і захоплення серотоніну. Амітриптилін має досить сильні антихолінергічні, антигістамінергічні і седативні властивості і потенціює також ефекти катехоламінів. Пригнічення фази сну із швидким рухом очей (ШПРО) вважається ознакою антидепресантної активності. Трициклічні антидепресанти, так само як і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та ІМАО, пригнічують фазу ШПРО та посилюють глибокий повільно-хвильовий сон.

Амітриптилін підвищує патологічно знижений рівень настрою.

Завдяки своїй седативній дії амітриптилін має особливе значення у терапії при депресіях, що супроводжуються тривогою, збудженням, занепокоєнням і порушеннями сну. Антидепресивний ефект розвивається через 2-4 тижні терапії, седативний ефект при цьому не знижується.

Аналгетичний ефект препарату не пов'язаний з антидепресантним, оскільки аналгезія настає значно раніше, ніж будь-які зміни настрою, і нерідко в результаті прийому значно меншої дози, ніж це потрібно для забезпечення зміни настрою.

Фармакокінетика

Абсорбція. Пероральний прийом препарату у таблетках зумовлює досягнення максимального рівня в сироватці приблизно через 4 години.

Розподіл. Зв'язування з протеїнами плазми становить приблизно 95 %. Амітриптилін і його основний метаболіт нортриптилін проникають крізь плацентарний бар'єр.

Біотрансформація. Метаболізм амітриптиліну відбувається переважно шляхом диметилування (CYP2C19, CYP3A) та гідроксилування (CYP2D6) з наступною кон'югацією з глюкуроновою кислотою. При цьому метаболізм характеризується генетично зумовленим поліморфізмом. Основним активним метаболітом є вторинний амін нортриптилін. Нортриптилін являє собою більш потужний інгібітор захоплення норадреналіну, ніж серотоніну, тоді як амітриптилін однаковою мірою успішно пригнічує захоплення обох нейромедіаторів.

Елімінація. Період напіввиведення становить приблизно 25 годин.

Екскреція відбувається переважно із сечею. Виведення амітриптиліну у незмінному стані нирками є незначним (приблизно 2 %).

У матерів, які годують немовлят груддю, амітриптилін і нортриптилін проникають у невеликих кількостях у грудне молоко. Співвідношення концентрації у молоці і сироватці крові у жінок становить 1:2.

Стабільні сумарні рівні вмісту амітриптиліну і нортриптиліну у плазмі досягаються в більшості пацієнтів протягом 1 тижня. У такому стані рівень у плазмі представлений протягом доби приблизно однаково амітриптиліном і нортриптиліном під час лікування з використанням звичайних таблеток препарату 3 рази на добу.

У пацієнтів літнього віку встановлений триваліший період напіввиведення внаслідок менш інтенсивного метаболізму.

Ураження печінки певного ступеня тяжкості здатне обмежити печінковий метаболізм, що зумовлює більший вміст препарату у плазмі крові.

Ниркова недостатність не впливає на кінетику препарату.

Поліморфізм.Метаболізм препарату залежить від генетичного поліморфізму (ізоензимиCYP2D6 і CYP2C19).

Фармацевтичні характеристики.		
Основні фізико-хімічні властивості:	таблетки білого кольору з плоскою поверхнею та фаскою.	
Термін придатності.	3 роки.	
Умови зберігання.	Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.	
Упаковка.	По 25 таблеток у блістері; по 1 блістеру в коробці з картону; по 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів в коробці з картону.	
Категорія відпуску.	За рецептом.	
Виробник.	ТОВ «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу».	
Місцезнаходження.	Україна, 61002, м. Харків, вул. Мельникова, 41.	