



Приказ Министерства
здравоохранения Украины
19.07.2016 № 730
Регистрационное удостоверение
№ UA/5160/01/01

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АМИТРИПТИЛИНА ГИДРОХЛОРИД
(AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE)

Состав:

действующее вещество: амитриптилина гидрохлорид;

1 таблетка содержит амитриптилина гидрохлорида 25 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный; лактоза, моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая; кремния диоксид коллоидный безводный; магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета с плоской поверхностью и фаской.

Фармакотерапевтическая группа. Антидепрессанты. Код ATX N06A A09.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Амитриптилин представляет собой трициклический антидепрессант. Амитриптилин является третичным амином, занимает центральное место среди трициклических антидепрессантов, поскольку он примерно в равной степени активный *in vivo* как ингибитор захвата серотонина и норадреналина пресинаптическими нервыми окончаниями. Основной метаболит соединения нортриптилин является относительно сильным ингибитором захвата норадреналина, однако также блокирует и захват серотонина. Амитриптилин имеет достаточно сильные антихолинергические, антигистаминергические и седативные свойства и потенцирует также эффекты катехоламинов. Угнетение фазы сна с быстрым движением глаз (БДГ) считается признаком антидепрессантной активности. Трициклические антидепрессанты, так же как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминооксидазы, подавляют фазу БДГ и усиливают глубокий медленноволновой сон.

Амитриптилин повышает патологически сниженный уровень настроения.

Благодаря своему седативному действию амитриптилин имеет особое значение в терапии при депрессиях, сопровождающихся тревогой, возбуждением, беспокойством и нарушениями сна. Антидепрессивный эффект развивается через 2-4 недели терапии, седативный эффект при этом не снижается.

Аналгетический эффект препарата не связан с антидепрессантным, поскольку анальгезия наступает значительно раньше, чем какие-либо изменения настроения, инередко в результате приема значительно меньшей дозы, чем это нужно для обеспечения изменения настроения. Возможно эффективно лечить ночной энурез.

Фармакоинетика

Абсорбция. Пероральный прием препарата в таблетках обуславливает достижение максимального уровня в сыворотке крови примерно через 4 часа.

Распределение. Связывание с протеинами плазмы крови составляет приблизительно 95 %. Амитриптилин и его основной метаболит нортриптилин проникают через плацентарный барьер.

Биотрансформация. Метаболизм амитриптилина происходит преимущественно путем диметилирования (CYP2C19, CYP3A) и гидроксилирования (CYP2D6) с последующей конъюгацией с глукуроновой кислотой. При этом метаболизм характеризуется генетически обусловленным полиморфизмом. Основным активным метаболитом является вторичный амин нортриптилин. Нортриптилин представляет собой более мощный ингибитор захвата норадреналина, чем серотонина, тогда как амитриптилин в равной степени успешно подавляет захват обоих нейромедиаторов.

Элиминация. Период полувыведения составляет примерно 25 часов.

Экскреция происходит преимущественно с мочой. Выведение амитриптилина в неизменном виде почками является незначительным (приблизительно 2 %).

У матерей, которые кормят новорожденных грудью, амитриптилин и нортриптилин проникают в небольших количествах в грудное молоко. Соотношение концентрации в молоке и сыворотке крови у женщин составляет 1:2.

Стабильные суммарные уровни содержания амитриптилина и нортриптилина в плазме крови достигается у большинства пациентов в течение 1 недели. В таком состоянии уровень в плазме представлен в течение суток примерно одинаково амитриптилином и нортриптилином при лечении с использованием обычных таблеток препарата 3 раза в сутки.

У пациентов пожилого возраста установлен более длительный период полувыведения вследствие менее интенсивного метаболизма.

Поражение печени определенной степени тяжести способно ограничить печеночный метаболизм, что обуславливает большее содержание препарата в плазме крови.

Почекная недостаточность не влияет на кинетику препарата.

Полиморфизм. Метаболизм препарата зависит от генетического полиморфизма (изоэнзимов CYP2D6 и CYP2C19).

Клинические характеристики.

Показания.

Тяжелая депрессия, особенно с характерными чертами тревожности, возбуждения и расстройств сна.

Депрессивные состояния у больных шизофренией, препарат применяют в сочетании с нейролептиками для предупреждения обострения галлюцинаций и параноидной мании. Хронический болевой синдром. Ночной энурез при условии отсутствия органической патологии.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к амитриптилину или к какому-либо из составляющих препарата. Недавно перенесенный инфаркт миокарда. Какого-либо рода блокады или нарушения ритма сердца, а также недостаточность коронарных артерий. Одновременное лечение с применением ИМАО (ингибиторов моноаминооксидазы) противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Одновременное назначение амитриптилина и ингибиторов МАО может вызвать развитие серотонинового синдрома (сочетание симптомов, таких как тревожное возбуждение, спутанность сознания, трепор, миоклонус и гипертермию). Лечение с применением амитриптилина можно начинать через 14 суток после прекращения приема необратимых неселективных ИМАО, а также не менее чем через 1 сутки после отмены препаратов обратного действия моклобемида и селегилина. Лечение с применением ИМАО можно начинать через 14 суток после прекращения приема амитриптилина.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Фармакодинамические свойства

Противопоказанные комбинации

Ингибиторы МАО (неселективные, а также селективные А [моклобемид] и В [селегилин]) - риск серотонинового синдрома (см. раздел «Противопоказания»).

Нежелательные комбинации

Симпатомиметичные средства: амитриптилин способен потенцировать кардиоваскулярные эффекты адреналина, эфедрина, изопреналина, норадреналина, фенилэфрина и фенилпропаноламина.

Блокаторы адренергических нейронов: трициклические антидепрессанты могут препятствовать антигипертензивным эффектам гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и метилдопы. Рекомендуется пересмотреть всю схему антигипертензивной терапии при лечении с использованием трициклических антидепрессантов.

Антихолинергические средства: трициклические антидепрессанты способны потенцировать эффекты таких лекарственных средств в отношении глаз, центральной нервной системы, кишечника и мочевого пузыря; следует избегать одновременного с ними применения из-за повышенного риска паралитической кишечной непроходимости, гиперпирексии.

Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT электрокардиограммы, в том числе антиаритмические препараты (хинидин), антигистаминные (астемизол и терфенадин), некоторые антипсихотические лекарства (в частности пимозид и сертиндол), цизаприд, галофантрин и сotalол увеличивают вероятность желудочковых аритмий в случае приема вместе с трициклическими антидепрессантами.

Противогрибковые средства, такие как флуконазол и тербинафин, обусловливают увеличение концентрации в сыворотке крови трициклических антидепрессантов и выраженности сопутствующей токсичности. Бывают случаи потери сознания и возникновения хаотической полиморфной желудочковой тахикардии.

Депрессанты центральной нервной системы: амитриптилин способен усиливать эффекты алкоголя, барбитуратов и других средств угнетающих центральную нервную систему.

Фармакокинетические взаимодействия

Влияние других медикаментозных средств на фармакокинетику трициклических антидепрессантов

Трициклические антидепрессанты, включая амитриптилин, метаболизируются изоэнзимом CYP2D6 цитохрома P450 печени. CYP2D6 характеризуется полиморфизмом в популяции, и его активность может подавляться многими психотропными, а также другими лекарственными средствами, например нейролептиками, ингибиторами обратного захвата серотонина, за исключением циталопрама (который является очень слабым ингибитором изоэнзима), блокаторами β-адренорецепторов, а также противоаритмическими средствами. Также берут участие в метаболизме амитриптилина изоэнзимы CYP2C19 и CYP3A.

Барбитураты, так же как и другие стимуляторы энзимов, например рифампицин и карbamазепин, могут усиливать метаболизм и тем самым вызывать снижение содержания трициклических антидепрессантов в плазме крови и уменьшение антидепрессантного эффекта. Циметидин и метилфенидат, а также препараты блокаторов кальциевых каналов повышают уровни трициклических соединений в плазме и соответствующую токсичность.

Трициклические антидепрессанты и нейролептики взаимно подавляют метаболизм друг друга; это может привести к снижению судорожного порога и появления судорог. Может потребоваться коррекция доз указанных лекарственных средств.

Такие противогрибковые средства, как флуконазол и тербинафин, увеличивали сывороточные уровни амитриптилина и нортриптилина. В присутствии этанола свободные плазменные концентрации амитриптилина и концентрации нортриптилина были увеличены.

Особенности применения.

Амитриптилин не следует назначать одновременно с ИМАО (см. разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

При применении высоких доз препарата возрастает вероятность развития нарушений ритма сердца и тяжелой артериальной гипотензии. Развитие таких состояний возможно также при применении обычных доз у больных с уже имеющимися заболеваниями сердца.

Амитриптилин следует назначать с осторожностью больным с судорожными расстройствами, задержкой мочи, гипертрофией предстательной железы, гипертиреозом, при наличии

параноидных симптомов, а также пациентам с тяжелыми заболеваниями печени или сердечно-сосудистой системы.

Депрессия связана с повышенным риском суицида. Такой риск может существовать вплоть до достижения стойкой ремиссии и возникать спонтанно в течение курса терапии. Поскольку улучшение может не произойти в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны быть под пристальным контролем, пока такое улучшение не произойдет. Из общего клинического опыта известно, что риск самоубийства повышен на начальных этапах выздоровления. Пациенты в анамнезе которых суицидальные случаи, суицидальные мысли, как известно, имеют в большей степени риск суицида и необходимость тщательного мониторинга состояния во время лечения. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических исследований антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов в возрасте до 25 лет. Внимательный надзор за пациентами, в том числе за теми, которые имеют высокий риск, должен сопровождать лекарственную терапию, особенно в начале лечения и после изменения дозы. Пациенты (и их опекуны) должны быть предупреждены о необходимости мониторинга какого-либо клинического ухудшения, суицидального поведения, мыслей и необычных изменений в поведении и обращения за медицинской помощью, если эти симптомы присутствуют.

Больные со склонностью к суициду не должны иметь доступ к большому количеству лекарственных средств.

Особое внимание требуется при назначении амитриптилина больным гипертиреозом или лицам, принимающим препараты тиреоидных гормонов, поскольку возможно развитие аритмий сердца.

Больные пожилого возраста особенно подвержены развитию постуральной гипотензии во время лечения амитриптилином.

У больных, страдающих маниакально-депрессивными расстройствами, возможен переход заболевания в маниакальную фазу; с момента начала маниакальной фазы заболевания пациента необходимо прекратить терапию амитриптилином.

При применении амитриптилина по поводу депрессивного компонента шизофрении, возможно усиление психотических симптомов. Амитриптилин следует назначать в сочетании с нейролептиками.

У пациентов с редким состоянием малой глубины и узкого угла передней камеры глаза возможно провоцирование нападений острой глаукомы вследствие дилатации зрачка.

Применение анестетиков на фоне терапии три-/тетрациклическими антидепрессантами увеличивает риск аритмий и артериальной гипотензии. По возможности необходимо прекратить применение амитриптилина за несколько дней до хирургического вмешательства. При неизбежности неотложного оперативного вмешательства обязательным является информирование анестезиолога о лечении амитриптилином.

Как и другие психотропные средства, амитриптилин способен изменять чувствительность организма к инсулину и глюкозе, что требует коррекции противодиабетической терапии у больных сахарным диабетом кроме того, депрессивное заболевание может проявляться изменениями баланса глюкозы в организме пациента.

Сообщается о случаях гиперпирексии на фоне применения трициклических антидепрессантов в случае назначения одновременно с антихолинергическими или нейролептическими лекарственными средствами, особенно в жаркую погоду.

Внезапное прекращение терапии после длительного лечения способно вызвать симптомы отмены в виде головной боли, недомогания, бессонницы и раздражительности. Такие симптомы не являются признаками медикаментозной зависимости.

Вспомогательные вещества: таблетки препарата содержат лактозу, моногидрат. Больным с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Амитриптилин не назначать в период беременности, если только ожидаемая польза для пациентки не превышает теоретического риска для плода. Назначение высоких доз трициклических антидепрессантов в течение III триместра беременности может привести к нейроповеденческим нарушениям у новорожденных. У новорожденных, матери которых принимали препарат во время беременности, установлено лишь случаи сонливости, как результат влияния амитриптилина, и задержки мочи, как результат влияния нортриптилина (метаболит амитриптилина).

Препарат обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях, поэтому его влияние на новорожденного при употреблении терапевтических доз маловероятно. Получаемая ребенком доза составляет примерно 2 % от дозы матери в соотношении к массе ребенка (в мг/кг). При условии клинической необходимости на протяжении терапии амитриптилином кормление грудью можно продолжать, но рекомендуется наблюдение за новорожденным, особенно в первые 4 недели после рождения.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Амитриптилин является седативным лекарственным средством. У пациента, который получает психотропный препарат, можно ожидать нарушения общего внимания и способности к сосредоточению, что обуславливает опасность и запрет управление автомобилем и работать с механическим оборудованием.

Способ применения и дозы.

Депрессия. Лечение следует начинать с низких доз с постепенным их повышением при тщательном наблюдении клинического эффекта и признаков чувствительности к лекарственному средству. Дозы более 150 мг/сутки (до 225 мг/сутки, а иногда - до 300 мг/сутки) следует применять в условиях стационара.

Взрослые: сначала 25 мг 3 раза в сутки с постепенным повышением при необходимости на 25 мг каждый второй день до 150 мг в сутки (изредка - до 225-300 мг/сутки в условиях стационара).

Поддерживающая доза соответствует оптимальной терапевтической.

Пациенты в возрасте от 65 лет: сначала 10 мг три раза в сутки с постепенным повышением при необходимости каждый второй день до 100-150 мг в сутки. Дополнительную дозу обычно применяют вечером. Поддерживающая доза соответствует оптимальной терапевтической.

Длительность терапии. Антидепрессантный эффект обычно развивается в течение 2-4 недель. Лечение антидепрессантами носит симптоматический характер и поэтому должно проводиться в течение соответствующего периода времени, обычно до 6 месяцев после выздоровления с целью профилактики рецидива. Для больных рецидивирующей (униполлярной) депрессией поддерживающая терапия может потребоваться в течение нескольких лет для предотвращения новых эпизодов.

Хронический болевой синдром.

Взрослые. Сначала 25 мг вечером. Дозу можно постепенно увеличить согласно эффекту терапии до 100 мг вечером.

Лечение больных пожилого возраста следует начинать примерно с половины рекомендованной дозы.

Ночной энурез.

Дети 7-12 лет – 25 мг, дети в возрасте от 12 лет – 50 мг в 0,5-1 час до сна.

Длительность терапии – не более 3 месяцев.

Снижение функции почек: пациентам со сниженной функцией почек амитриптилин можно назначать в обычных дозах.

Снижение функции печени: рекомендуется осторожный подбор дозы и, если возможно, определение содержания препарата в сыворотке крови.

Метод применения: увеличение дозы обычно осуществляется за счет приема препарата в вечернее время или перед отходом ко сну. При поддерживающей терапии суточную дозу

можно принимать однократно, преимущественно перед сном. Таблетки следует проглатывать, запивая водой.

Прекращение лечения: в случае прекращения лечения следует в течение нескольких недель постепенно уменьшать дозу препарата.

Дети.

Амитриптилин не рекомендуется для лечения депрессии у детей из-за недостаточности данных относительно безопасности и эффективности. Лечение амитриптилином связывают с риском кардиоваскулярных побочных явлений во всех возрастных группах.

Амитриптилин применяют детям в возрасте от 7 лет для лечения ночного энуреза при условии отсутствия органической патологии.

Передозировка.

Симптомы

Симптомы могут проявиться медленно и замаскировано, однако порой резко и внезапно. Сначала наблюдается сонливость или возбуждение и галлюцинации. Антихолинергические симптомы представлены мидриазом, тахикардией, задержкой мочи, сухостью слизистых оболочек и угнетением моторики кишечника. Возможны судороги, лихорадка, внезапное развитие угнетения центральной нервной системы. Угнетение сознания прогрессирует в кому с угнетением дыхательной функции.

Кардиальные симптомы: аритмии (вентрикулярные тахиаритмии, трепетание-мерцание, фибрилляция желудочков). На ЭКГ оказывается удлиненный интервал PR, расширение комплекса QRS, удлинение QT, расширение или инверсия зубца T, депрессия сегмента ST, а также различной степени сердечные блокады вплоть до остановки сердца. Расширение комплекса QRS обычно четко коррелирует с тяжестью токсичности после острого превышения дозы. Развивается сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, кардиогенный шок. Нарастает метаболический ацидоз, гипокалиемия. После пробуждения снова возможны спутанность сознания, тревожное возбуждение, галлюцинации и атаксия.

Лечение

Госпитализация (в отделение интенсивной терапии). Лечение носит симптоматический и поддерживающий характер. Показаны зондовое опорожнение желудка и лаваж, даже в поздние сроки после перорального приема, а также препараты активированного угля. Обязательным является тщательный мониторинг состояния даже при очевидно нетяжелом случае. Оценивают состояние сознания, характер пульса, артериальное давление и функцию дыхания; через небольшие промежутки времени проводят определение содержания электролитов и газов крови. Проходимость дыхательных путей обеспечивают при необходимости путем интубации. В общем рекомендуется проведение лечения с применением принудительной вентиляции легких для предотвращения возможной остановки дыхания. Непрерывный ЭКГ-мониторинг следует проводить в течение 3-5 суток. При расширении интервала QRS, сердечной недостаточности и желудочковых аритмиях может быть эффективным сдвиг pH крови в щелочную сторону (назначение раствора бикарбоната или проведения гипервентиляции) с быстрым введением гипертонического раствора натрия хлорида (100-200 ммоль Na^+).

При необходимости применяют кардиоверсию и дефибрилляцию. Циркуляторную недостаточность корректируют с помощью плазмозаменителей, а в тяжелых случаях – путем инфузии добутамина (сначала со скоростью 2-3 мкг/кг в минуту) с увеличением дозы в зависимости от эффекта. Возбуждение и судороги могут быть купированы с помощью диазепама.

Чувствительность к превышению дозы является преимущественно индивидуальной. Дети при этом особенно склонны к развитию явлений кардиотоксичности и судорог.

У взрослых дозы более 500 мг могут вызвать интоксикации средней и тяжелой степени, дозы немного меньше 1000 мг были летальными.

Побочные реакции.

Амитриптилин способен вызвать побочные эффекты, аналогичные тем, что возникают при приеме других трициклических антидепрессантов. Некоторые из побочных эффектов (головная боль, трепет, нарушение концентрации внимания, запор и снижение либидо) могут также быть симптомами депрессии и, конечно, ослабевают по мере улучшения состояния. Побочные реакции приведенные ниже, классифицируются по частоте: очень часто (> 1/10); часто (> 1/100, <1/10); нечасто (> 1/1000, <1/100); редко (> 1/10000, <1/1000); одиночные (<1/10000).

Классы систем органов по MedDRA	Частота	Проявления
Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы	Редко	Угнетение костного мозга, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения
Расстройства пищеварения и обмена веществ	Редко	Пониженный аппетит
Психические расстройства	Часто Нечасто Редко	Состояние спутанности сознания, снижения либидо Гипомания, мания, тревожное состояние, бессонница, ночные кошмары Делирий (у больных пожилого возраста), галлюцинации (у больных шизофренией), суицидальные мысли или поведение*
Расстройства нервной системы	Очень часто Часто Нечасто	Сонливость, трепет, головокружение, головная боль Расстройства внимания, дисгевзия, парестезии, атаксия Судороги
Зрительные нарушения	Очень часто Часто Нечасто	Расстройства аккомодации Мидриаз Повышение внутриглазного давления
Слуховые и вестибулярные нарушения	Нечасто	Шум в ушах
Кардиологические нарушения	Очень часто Часто Редко	Усиленное сердцебиение, тахикардия Атриовентрикулярные блокады, блокады ножек проводящей системы, нарушения показателей электрокардиографии (удлинение интервала QT и комплекса QRS) Аритмия
Сосудистые расстройства	Очень часто Нечасто	Ортостатическая гипотензия Гипертензия
Желудочно-кишечные расстройства	Очень часто Нечасто Редко	Сухость во рту, запор, тошнота Диарея, рвота, отек языка Увеличение слюнных желез, паралитическая кишечная непроходимость
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Желтуха, отклонения показателей функционального состояния печени от нормы, повышение активности фосфатазы крови и трансаминаз
Нарушения со стороны	Очень часто	Гипергидроз

кожи и подкожной клетчатки	Нечасто Редко	Высыпания, уртикарии, отек лица Алопеция, реакции фотосенсибилизации
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Задержка мочи
Нарушения репродуктивной системы и молочных желез	Часто Редко	Эректильная дисфункция Гинекомастия
Общие расстройства	Часто Редко	Утомляемость Пирексия
Другие проявления	Очень часто Редко	Увеличение массы тела Уменьшение массы тела

* О случаях суицидальных мыслей или поведения сообщалось во время лечения или сразу после прекращения лечения амитриптилином (см. Раздел «Особенности применения»). Эпидемиологические исследования, в основном проведены у пациентов в возрасте от 50 лет, показали повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты. Механизм развития этого явления неизвестен.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 25 таблеток в блистере; по 1 блистеру в коробку.

По 10 таблеток в блистере; по 5 блистеров в коробку.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО «Харьковское фармацевтическое предприятие «Здоровье народу».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 61002, Харьковская обл., город Харьков, улица Мельникова, дом 41.

Дата последнего пересмотра.