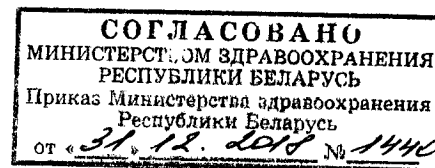


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства
Амитриптилин

Торговое название: Амитриптилин.

Международное непатентованное название: Amitriptyline.

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл.

Описание: прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Состав: одна ампула (2 мл раствора) содержит: *действующего вещества* – амитриптилина (в виде амитриптилина гидрохлорида) – 20 мг; *вспомогательные вещества:* натрия хлорид, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессанты. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

Код АТХ: N06AA09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Биохимические эффекты, предположительно в начале терапевтического эффекта, основаны на уменьшении пресинаптического обратного захвата норадреналина и серотонина, что облегчает синаптическую передачу.

Седативный эффект связан с гистаминергическим компонентом молекулы.

Кроме того, амитриптилин обладает центральным антихолинергическим антихолинергическим эффектом, вызывая нежелательные реакции.

Адренолитические свойства могут вызывать ортостатические гипотонии.

Улучшение, особенно связанное с настроением, часто происходит с задержкой по сравнению с улучшениями таких симптомов, как идиопатическое расстройство, бессонница или беспокойство. Эти признаки следует принять во внимание до прерывания лечения по причине неэффективности, а также при корректировке эффективных доз.

Было показано, что амитриптилин эффективен при лечении тяжелых форм основных депрессивных эпизодов.

Фармакокинетика

В связи с исключением значительного эффекта первого прохождения через печень, биодоступность амитриптилина при парентеральном введении увеличивается примерно в два раза по сравнению с биодоступностью при пероральном введении.

Распределение

Объем распределения высок и колеблется от 7 л/кг до 22 л/кг. Плазменный клиренс амитриптилина, рассчитанный после внутривенного введения, составляет 0,75 л/мин.

Амитриптилин проникает через гематоэнцефалический барьер и, предположительно, проникает в грудное молоко.

Связывание с белками плазмы

Связывание с белками - значительное, в среднем 90 %.

Период полувыведения

Период полувыведения амитриптилина в плазме варьирует у разных пациентов: он составляет от 22 до 40 ч.

Метаболизм

Печень играет важную роль в метаболическом процессе трициклических антидепрессантов: поглощение (эффект первого

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

прохождения), затем интенсивная биотрансформация, что объясняет

- высокое значение плазменного клиренса относительно печеночного кровотока (1,5 л/мин),
- фактическое отсутствие активных соединений, обнаруженных в моче.

Основным метаболитом (до 40 %) амитриптилина является нортриптилин, активное соединение, которое имеет более длительный период полувыведения, чем исходное соединение. Гидроксилирование этих двух молекул приводит к появлению других активных метаболитов.

Их инактивация осуществляется глюкуро- или сульфоконъюгацией, в результате чего растворимые в воде вещества выводятся с мочой.

Выведение

80 % водорастворимых конъюгатов выводятся с мочой и 20 % с калом. Менее 1 % вводимой дозы выводится в неизменном виде.

Соотношение концентрация-активность

Общепринятый терапевтический диапазон составляет от 120 нг/мл до 250 нг/мл для суммы амитриптилин/нортриптилин.

В современной практике определение концентрации в плазме не требуется для терапевтического наблюдения. Однако имеется две группы пациентов, для которых может потребоваться мониторинг концентрации в плазме:

- пациенты в группе риска: пожилые пациенты, пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями, невропатиями, тяжелыми нейровегетативными, печеночными, почечными расстройствами (см. раздел «Меры предосторожности»),
- пациенты, устойчивые к лечению или пациенты с зафиксированными побочными эффектами или пациенты, принимающие другие лекарственные средства (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Группа риска

- пожилые пациенты: снижение печеночного метаболизма и, следовательно, общего клиренса приводит к увеличению равновесной концентрации, свободной фракции и периода полураспада. Важно уменьшить дозы, по крайней мере, изначально;
- пациенты с почечной и печеночной недостаточностью: следует уменьшить дозировку amitriptyline.

Показания к применению

Лечение больших депрессивных эпизодов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к активному компоненту или любому из вспомогательных веществ.

Данное лекарственное средство НИКОГДА НЕ СЛЕДУЕТ назначать в следующих случаях:

- Известный риск развития закрытоугольной глаукомы.
- Риск задержки мочи в связи с уретропростатическими расстройствами.
- Недавно перенесенный инфаркт миокарда.
- Одновременное лечение и за 2 недели до начала лечения неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ирониазид, ниаламид) и султопридом (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).
- Детский возраст до 18 лет.

Способ применения и дозы

Дозы

Внутривенная инфузия или внутримышечная инъекция.

Внутривенное введение в условиях стационара до улучшения состояния.

Начинают лечение увеличивающимися дозами в течение одной недели до достижения максимальной дозы - от 50 мг до 100 мг amitriptyline в сутки.

Пожилые пациенты

Лечение следует начинать с низкой дозы, т.е., практически с половины рекомендуемой минимальной дозы 50 мг в сутки (см. раздел «Фармакокинетика»).

В случае необходимости следует постепенно увеличивать дозу при клиническом наблюдении за пациентом: неблагоприятное воздействие трициклических антидепрессантов может вызывать серьезные последствия для пожилых пациентов (коллапс, спутанность сознания).

Пациенты с печеночной и почечной недостаточностью

Следует уменьшить дозу.

Способ применения

При внутривенном введении проводят медленную внутривенную инфузию (от 2 часов 30 минут до 3 часов) от 2 до 5 ампул, разведенных в 250-500 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Пациент должен находиться в положении «лежа» около часа после окончания инфузии.

После достижения улучшения следует перейти на пероральное применение в эквивалентных дозах.

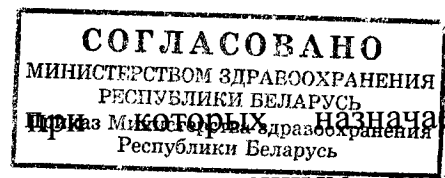
Лечение антидепрессантами является симптоматическим.

Лечение депрессивного эпизода длится несколько месяцев (обычно порядка 6) для предотвращения риска рецидива.

Меры предосторожности

Суициды/ суицидальные мысли или клиническое ухудшение

Депрессия, связанная с повышенным риском суицидального мышления, нанесением повреждений себе и суицидом (суицидальное поведение). Этот риск сохраняется до тех пор, пока не будет достигнута устойчивая ремиссия. Поскольку клиническое улучшение может потребовать нескольких недель лечения, следует выполнять тщательное наблюдение за пациентами до достижения улучшения. Клинический опыт показывает, что риск суицида может возрасти на ранних стадиях выздоровления.



Другие психические расстройства, амитриптилин, также могут быть связаны с повышенным риском суицидального поведения. Кроме того, эти расстройства могут быть связаны с большим депрессивным эпизодом. У пациентов с иными психическими расстройствами следует применять те же меры предосторожности, что и у пациентов, у которых наблюдаются большие депрессивные эпизоды.

У пациентов с суицидальным поведением в анамнезе или у пациентов с выраженными суицидальными наклонностями до начала лечения отмечается повышенный риск возникновения суицидальных мыслей или попыток самоубийства. В связи с этим требуется тщательное наблюдение за этими пациентами во время лечения. Мета-анализ контролируемых клинических испытаний в сравнении с плацебо в отношении применения антидепрессантов у взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения у пациентов в возрасте до 25 лет, получавших антидепрессанты, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Лечение, особенно пациентов с высоким риском, должно сопровождаться тщательным наблюдением, особенно в начале лечения и во время изменения дозы. Следует предупредить пациентов (и их окружение) о необходимости наблюдения за любыми клиническими ухудшениями, появлением суицидальных мыслей/поведения и любом необычном изменении в поведении, а также незамедлительном обращении к врачу при проявлении этих симптомов.

Поскольку в конце лечения наблюдались редкие случаи синдрома отмены (головная боль, недомогание, тошнота, беспокойство, нарушение сна), рекомендуется постепенно уменьшать дозу и наблюдать пациента в течение этого периода.

Не рекомендуется принимать амитриптилин с алкоголем, клонидином, гуанфацином, селективными ингибиторами моноаминоксидазы (моклобамидом, толксатоном), линезолидом или альфа- и бета-симпатомиметиками (парентерально) (см. раздел «Лекарственные

взаимодействия»).

Особые указания

Бессонница или нервозность в начале лечения могут являться основанием для снижения дозировки или симптоматического переходного лечения.

В случае резкого маниакального сдвига лечение амитриптином следует прекратить. В большинстве случаев назначают седативный нейрорептик.

Для пациентов с эпилепсией или пациентов с эпилепсией в анамнезе целесообразно усилить клинический и электрический мониторинг в связи с возможностью снижения судорожного порога.

При возникновении судорог следует прекратить лечение.

Амитриптилин следует использовать с осторожностью:

- у пожилых пациентов:
 - с повышенной склонностью к ортостатической гипотензии и седации;
 - с хроническим запором (риск паралитической кишечной непроходимости);
 - с возможной гипертрофией предстательной железы;
- у пациентов с определенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, по причине хинидинподобного действия амитриптилина на иннервацию сердца, тахикардических и гипотензивных эффектов препаратов этого класса;
- у пациентов с нейропатиями и тяжелыми нейровегетативными расстройствами из-за повышенного риска ортостатической гипотензии;
- при печеночной и почечной недостаточности из-за риска передозировки (см. раздел «Фармакокинетика»).

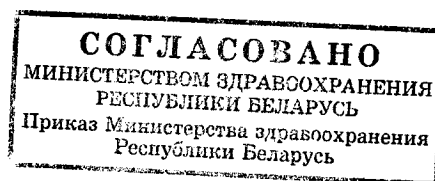
Применение в детском возрасте

Амитриптилин противопоказан для лечения депрессии у детей (в возрасте до 18 лет) из-за недостаточности данных относительно безопасности и эффективности. Лечение амитриптилином связывают с риском развития по-

бочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы во всех возрастных группах.

Беременность и кормление грудью

Беременность



Исследования на животных не выявили тератогенного эффекта. При отсутствии тератогенного эффекта у животных, пороков развития у человека не ожидается.

У новорожденных детей, родившихся у матерей, получавших в течение длительного времени высокие дозы трициклических антидепрессантов, были обнаружены признаки воздействия амитриптилина: повышенная возбудимость, вздутие живота, мекониевая непроходимость кишечника, задержка выхода мекония, затрудненное начало кормления, тахикардия, неврологические расстройства и респираторный дистресс.

Таким образом, применение амитриптилина при беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка. В случае принятия решения о назначении амитриптилина беременной женщине, рекомендуется рассмотреть вопрос об уменьшении дозы и продолжительности лечения в конце беременности. Рекомендуется мониторинг функционального состояния нервной и пищеварительной систем у новорожденных, чьи матери принимали амитриптилин во время беременности.

Кормление грудью

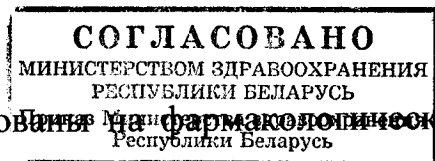
Неизвестно, проникает ли амитриптилин в грудное молоко, но вероятность оценивается как низкая; однако, в качестве меры предосторожности во время лечения следует избегать кормления грудью.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

В период лечения следует воздерживаться от опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания и быстрых психомоторных реакций, в том числе, управление автотранспортом и работа с механизмами.

Лекарственное средство содержит метилпарагидроксибензоат и пропилпарагидроксибензоат, которые могут вызывать аллергические реакции (возможно, отсроченные) и бронхоспазм.

Побочное действие



Побочные реакции большей частью основаны на фармакологических свойствах трициклических антидепрессантов.

- Связанные с периферическим эффектом amitriptyline: они обычно доброкачественные и проходят при продолжении лечения или уменьшении дозировки.

- антихолинергический эффект (в порядке убывания частоты появления): сухость во рту, запор, нарушения аккомодации, тахикардия, потливость, нарушения мочеиспускания и, возможно, задержка мочи;

- адренолитический эффект: ортостатическая гипотензия, импотенция.

- Со стороны центральной нервной системы:

- часто: сонливость или седативный эффект (антигистаминный эффект), более выраженный в начале лечения; гораздо реже: тремор, судороги при предрасположенности, преходящая спутанность сознания, серотониновый синдром (в сочетании).

- Связанные с характером основного заболевания (депрессии):

- повышение психомоторного торможения, суицидальный риск;
- изменение настроения с проявлением маниакальных эпизодов;
- повторное развитие состояний бреда у пациентов с нарушениями психики;

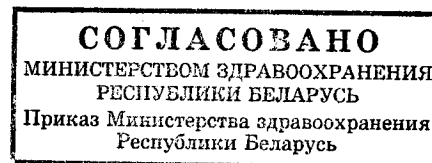
- пароксизмальные проявления тревоги.

Сообщалось о случаях суицидальных мыслей и поведения во время или вскоре после завершения лечения amitriptyline (см. раздел «Меры предосторожности»).

- Трициклические антидепрессанты также могут вызывать:

- увеличение веса;

- нарушение проводимости и аритмию (в больших дозах);
- эндокринные расстройства: увеличение грудных желез, галакторея;



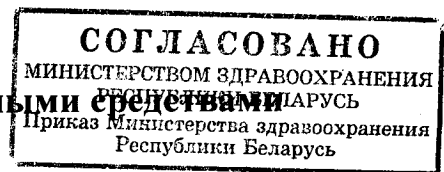
- приливы;
- аллергические кожные реакции;
- дизартрию;
- цитолитический синдром или холестатический гепатит;
- гематологические расстройства: гиперэозинофилия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения;

- обморок.

- Эффекты класса препаратов: эпидемиологические исследования, прежде всего у пациентов в возрасте 50 лет и старше, демонстрируют повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) или трициклические антидепрессанты. Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен.

Некоторые из этих побочных эффектов могут быть предотвращены или контролироваться адъювантной или коррекционной терапией, или снижением дозы.

Важно сообщать о подозреваемых реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств (УП «Центр экспертиз испытаний в здравоохранении», Министерства здравоохранения Республики Беларусь, <http://www.rceth.by>).



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Седативные лекарственные средства

Следует принимать во внимание, что многие препараты или вещества могут усилить свои эффекты, подавляющие центральную нервную систему и способствующие снижению бдительности. Это производные морфина (анальгетики, противокашлевые средства и заместительная терапия), нейролептики, барбитураты, бензодиазепины, анксиолитики, отличные от бензодиазепинов (например, мепробамат), снотворные средства, седативные антидепрессанты (доксепин, миансерин, мirtазапин, тримипрамин), H₁-антигистаминные средства седативного действия, антигипертензивные средства центрального действия, баклофен и талидомид.

Атропиноподобные средства

Следует учитывать, что вещества с атропиноподобным действием могут усиливать свои побочные эффекты и вызывать задержку мочи, острую глаукому, запор, сухость во рту и т. д.

Атропиноподобные средства: трициклические антидепрессанты, большинство H₁-антигистаминных средств, антипаркинсонические антихолинергические средства, спазмолитики, диссопирамид, фенотиазиновые нейролептики и клозапин.

Средства, снижающие судорожный порог

Следует тщательно оценивать возможность совместного применения amitриптилина с проконвульсантными лекарственными средствами или средствами, снижающими судорожный порог из-за серьезных рисков, связанных с их взаимодействием. Эти лекарственные средства представлены большинством антидепрессантов (трициклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), нейролептиков (производные фенотиазина и бутирофенона), мефлохином, бупропионом, трамадолом.

Серотониновый синдром

Определенные превышения дозы или определенные лекарственные средства (литий) могут приводить к серотониновому синдрому, что может

вызвать необходимость прекращения лечения.

Серотониновый синдром проявляется в одновременном (или внезапном) появлении набора симптомов, которые могут потребовать госпитализации или даже привести к летальному исходу.

Эти симптомы могут быть:

- психическими (возбуждение, спутанность сознания, гипомания),
- вегетативными (гипо- или гипертония, тахикардия, озноб, гипертермия, потливость, возможно кома),
- двигательными (миоклонус, тремор, гиперрефлексия, ригидность, гиперактивность),
- пищеварительными (диарея).

Строгое соблюдение рекомендуемых доз является важным фактором в предотвращении возникновения этого синдрома.

Комбинации, применение которых противопоказано

Неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (ипрониазид, ниаламид)

Риск развития серотонинового синдрома.

Следует соблюдать двухнедельный перерыв между прекращением приема ингибиторов моноаминоксидазы и началом лечения серотонинергическим антидепрессантом и, по крайней мере, одну неделю между прекращением приема серотонинергического антидепрессанта и началом лечения ингибиторами моноаминоксидазы.

Одновременный прием amitриптилина с ингибиторами MAO может привести к летальному исходу. Перерыв в лечении между приемом ингибиторов MAO и трициклических антидепрессантов должен составлять не менее 14 дней.

Сультоприд

Повышенный риск желудочковых аритмий, особенно пируэтной тахикардии.



Комбинации, применение которых не рекомендуется

Алкоголь

Наблюдается усиление седативного эффекта амитриптилина вследствие приема алкоголя.

В период лечения следует избегать употребления алкогольных напитков и спиртосодержащих лекарственных средств.

Клонидин, гуанфацин

Данное взаимодействие описано для дезипрамина и имипрамина.

Ингибирование антигипертензивного действия клонидина или гуанфацина (антагонизм на уровне адренергических рецепторов).

Селективные ингибиторы моноаминоксидазы А (моклобемид, толоксатон)

Риск развития серотонинового синдрома.

В случае необходимости совместного применения требуется очень тщательный клинический контроль. Следует начинать совместный прием с минимальных рекомендуемых доз.

Линезолид

Риск развития серотонинового синдрома: диарея, тахикардия, потливость, спутанность сознания или кома.

Если совместного применения нельзя избежать, то требуется очень тщательный клинический контроль.

Следует начинать совместный прием с минимальных рекомендуемых доз.

Альфа- и бета-симпатомиметики: адреналин, норэпинефрин, допамин (для системного действия при парентеральном введении)

Пароксизмальная гипертензия с возможными нарушениями ритма.

Комбинации, требующие соблюдения мер предосторожности при использовании

Адреналин (при введении с местными анестетиками для обезболивания в стоматологической практике)



Серьезные нарушения желудочкового ритма при повышенной сердечной возбудимости.

Ограничение введения, например: менее 0,1 мг адреналина за 10 мин или 0,3 мг за 1 час у взрослых.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина: (циталопрам, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин)

Увеличение концентрации трициклических антидепрессантов в плазме с риском возникновения судорог и увеличением риска развития побочных эффектов.

В случае применения такой комбинации, требуется тщательное клиническое наблюдение и, при необходимости, корректировка дозы.

Альфа- и бета-симпатомиметики: адреналин для местного кровоостанавливающего действия при введении с местными анестетиками для обезболивания в стоматологической практике

Пароксизмальная гипертензия с возможным нарушением ритма (ингибирование проникновения адреналина в симпатическое волокно).

Ограничение дозы, например, менее 0,1 мг адреналина за 10 мин или 0,3 мг за один час у взрослых.

Тиоридазин

Риск увеличения нежелательных явлений, вызванных амитриптилином, путем снижения его метаболизма в печени при приеме тиоридазина.

Клиническое наблюдение. В случае необходимости, следует скорректировать дозировку амитриптилина во время лечения тиоридазином.

Комбинации, прием которых следует учитывать

Антигипертензивные средства

Усиление антигипертензивного эффекта и повышенный риск развития ортостатической гипотензии (аддитивные эффекты).

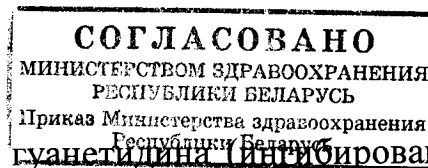
Баклофен

Риск усиления мышечной гипотонии.

Бета-блокаторы при сердечной недостаточности

Эффект вазодилатации и риск гипотонии, особенно ортостатический (аддитивный эффект).

Гуанетидин



Снижение антигипертензивного эффекта гуанетидина (ингибирование его проникновения в симпатическое волокно, место действия).

Передозировка

Симптомы

В случае добровольной или случайной передозировки наблюдаются тяжелые сердечно-сосудистые явления (главным образом, нарушения проводимости, которые обуславливают серьезность интоксикации), а также усиление антихолинергических симптомов, также возможны спутанность сознания или кома (иногда отсроченные). В этом случае пациента следует немедленно госпитализировать.

Лечение

Симптоматическое, мониторинг жизненно важных функций сердца и дыхательных путей в течение не менее пяти дней.

Упаковка

2 мл в ампулах из стекла.

10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в коробку из картона (№10).

10 ампул помещают во вкладыш из пленки поливинилхлоридной. Вкладыш с ампулами вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10x1).

10 ампул вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с картонным вкладышем для фиксации ампул (№10).

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 10 °С до 25 °С.

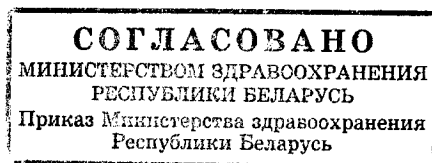
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.



Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов» Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс +375 (177) 735612, 731156.