

## **Состав**

*действующее вещество:* амитриптилин;

1 таблетка содержит амитриптилина гидрохлорида в пересчете на амитриптилин 25 мг;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат; целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, полиэтиленгликоль 6000, титана диоксид (Е 171), тальк, полисорбат 80, кармоизин (Е 122).

## **Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые оболочкой.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы, покрытые оболочкой, от светло-розового до розового цвета, с верхней и нижней выпуклыми поверхностями. На разломе под лупой видно ядро, окруженное одним сплошным слоем.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Антидепрессанты. Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов. Код АТХ N06A A09.

## **Фармакологические свойства**

*Фармакодинамика.*

Амитриптилин – это трициклический антидепрессант и анальгетик. Амитриптилин является третичным амином, занимает центральное место среди трициклических антидепрессантов, поскольку он

приблизительно одинаково активен *in vivo* как ингибитор захвата серотонина и норадреналина пресинаптическими нервными окончаниями. Основным метаболитом соединения нортриптилин является относительно более сильным ингибитором захвата норадреналина, однако также блокирует и захват серотонина. Амитриптилин имеет достаточно сильные антихолинергические, антигистаминергические и седативные свойства и потенцирует также эффекты катехоламинов.

Механизм действия также включает блокировку ионных каналов натрия, калия и N-метил-D-аспартата (NMDA) на уровне центрального и спинного мозга. Действие норадреналина, блокирование каналов натрия и NMDA – это механизмы, участвующие в угнетении невропатической боли, профилактике хронической головной боли напряжения и профилактике мигрени.

Трициклические антидепрессанты имеют разной степени сродство с мускариновыми и гистаминовыми  $H_1$  -рецепторами.

Угнетение фазы сна с быстрым движением глаз (БДГ) считается признаком антидепрессантной активности. Трициклические антидепрессанты, как и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), угнетают фазу БДГ и усиливают глубокий медленно-волновой сон.

Амитриптилин повышает патологически сниженный уровень настроения.

Благодаря своему седативному действию амитриптилин имеет особенное значение в терапии при депрессиях, которые сопровождаются тревогой, возбуждением, беспокойностью и нарушениями сна. Антидепрессивный и анальгетический эффект обычно развивается через 2–4 недели терапии, седативный эффект при этом не снижается.

Аналгетический эффект препарата не связан с антидепрессантным, поскольку анальгезия наступает в значительно более ранние сроки, чем какие-либо изменения настроения, и нередко в результате приема

значительно меньшей дозы, чем это необходимо для обеспечения изменения настроения.

#### *Фармакокинетика.*

*Абсорбция.* Пероральный прием препарата в таблетках обуславливает достижение максимального уровня в сыворотке крови приблизительно через 4 часа ( $t_{\max} = 3,89 \pm 1,87$  ч; диапазон 1,03–7,98 ч). После перорального приема 50 мг средняя величина  $C_{\max} = 30,95 \pm 9,61$  нг/мл, диапазон 10,85–45,7 нг/мл ( $111,57 \pm 34,64$  нмоль/л; диапазон 39,06–164,52 нмоль/л). Средняя величина абсолютной пероральной биодоступности составляет 53 % ( $F_{\text{abs}} = 0,527 \pm 0,123$ ; диапазон 0,219–0,756).

*Распределение.* Кажущийся объем распределения ( $Vd$ )<sub>p</sub>, оцененный после внутривенного введения, составляет  $1221 \pm 280$  л; диапазон 769–1702 л ( $16 \pm 3$  л/кг).

Связывание с протеинами плазмы составляет около 95 %.

Амитриптилин и его основной метаболит – нортриптилин – проникают через плацентарный барьер.

У кормящих грудью женщин амитриптилин и нортриптилин проникают в небольших количествах в грудное молоко. Соотношение концентрации в грудном молоке и сыворотке крови у женщин составляет 1:1.

Расчетное суточное количество (амитриптилин + нортриптилин), получаемое младенцем, составляет примерно 2 % материнской дозы амитриптилина, перечисленной на массу тела ребенка (в мг/кг).

*Биотрансформация.* *In vitro* метаболизм амитриптилина происходит преимущественно путем деметилирования (CYP2C19, CYP3A) и гидроксирования (CYP2D6) с последующей конъюгацией с глюкуроновой 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, в то же время как амитриптилин одинаково успешно

угнетает захват обоих нейромедиаторов. Другие метаболиты (цис- и транс-10-гидроксиамитриптилин, а также цис- и транс-10-гидрокси-синортриптилин) характеризуются профилем, идентичным таковому у нортриптилина, при значительно меньшей силе действия..

Деметилнортриптилин и амитриптилин-N-оксид присутствуют в плазме только в незначительных количествах, причем последний из них целиком лишен активности. Все метаболиты имеют меньшую антихолинергическую активность по сравнению с амитриптилином и нортриптилином. В плазме доминирует в количественном соотношении общее содержание 10-гидроксинортриптилина, однако большинство метаболитов содержатся в конъюгированном состоянии.

*Элиминация.* Время полувыведения ( $t_{1/2\beta}$ ) амитриптилина после перорального приема составляет около 25 часов ( $24,65 \pm 6,31$  ч, диапазон 16,49–40,36 часа). Средняя величина системного клиренса ( $Cl_s$ ) составляет  $39,24 \pm 10,18$  л/г, диапазон 24,53–53,73 л/г.

Экскреция происходит в основном с мочой. Выведение амитриптилина в неизмененном состоянии почками является незначительным (около 2 %).

У матерей, кормящих младенцев грудью, амитриптилин и нортриптилин проникают в небольших количествах в грудное молоко. Соотношение концентрации в молоке и сыворотке крови в женщин составляет 1 : 2. Расчетное суточное количество (амитриптилин + нортриптилин), поступающее младенцу, составляет около 2 % дозы амитриптилина матери по отношению к массе тела ребенка (в мг/кг).

Стабильные суммарные уровни содержания амитриптилина и нортриптилина в плазме достигаются у большинства пациентов в течение 1 недели. В таком состоянии уровень в плазме представлен в течение суток приблизительно в равной мере амитриптилином и нортриптилином во время лечения с использованием обычных таблеток препарата 3 раза в сутки.

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

Поражение печени способно ограничить печеночное поглощение, что обуславливает более высокое содержание препарата в плазме.

*Пациенты пожилого возраста.*

У пациентов пожилого возраста установлен более длительный период полувыведения и снижение перорального клиренса вследствие менее интенсивного метаболизма.

*Снижение функции печени.*

Нарушение функции печени может уменьшить печеночную экстракцию, что приводит к более высокому содержанию препарата в плазме крови. Следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью.

*Снижение функции почек.*

Почечная недостаточность не влияет на кинетику препарата.

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

*Фармакокинетическая/фармакодинамическая связь.* Терапевтическая концентрация в плазме крови при значительных депрессивных расстройствах составляет 80–200 нг/мл ( $\approx$ 280–700 нмоль/л) (итого для амитриптилина и нортриптилина). Уровни свыше 300–400 нг/мл связаны с повышенным риском нарушения проводимости сердца в виде удлинения комплекса QRS или же атриовентрикулярной блокады (AV-блокады).

## **Показания**

- Большое депрессивное расстройство.
- Нейропатическая боль.

- Профилактика хронической головной боли напряжения.
- Профилактика мигрени.
- Ночной энурез у детей от 11 лет при отсутствии органической патологии (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к amitriptyline или какому-либо из компонентов препарата.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда. Любого рода блокады или нарушения ритма сердца, а также недостаточность коронарных артерий.

Одновременное лечение с применением ИМАО (ингибиторов моноаминоксидазы) противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное назначение amitriptyline и ИМАО может вызвать развитие серотонинового синдрома (сочетание симптомов, которые включают тревожное возбуждение, спутанность, тремор, миоклонус и гипертермию).

Лечение с применением amitriptyline можно начинать через 14 суток после прекращения приема необратимых неселективных ИМАО и не менее чем через 1 сутки после прекращения применения препаратов обратимого действия моклобемида и селегилина.

Лечение с применением ИМАО можно начинать через 14 суток после прекращения приема amitriptyline.

Тяжелые заболевания печени.

Детский возраст до 11 лет.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

## *Фармакодинамические взаимодействия*

### Противопоказанные комбинации

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

### Нежелательные комбинации

*Симпатомиметические средства:* амитриптилин способен потенцировать кардиоваскулярные эффекты адреналина, эфедрина, изопреналина, норадреналина, фенилэфрина и фенилпропаноламина (содержащиеся, например, в составе анестетиков местного и общего действия и назальных деконгестантов).

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

*Антихолинергические средства:* трициклические антидепрессанты способны потенцировать эффекты таких лекарственных средств по отношению к глазам, центральной нервной системе, кишечнику и мочевому пузырю; следует избегать одновременного с ними применения из-за повышенного риска паралитической кишечной непроходимости, гиперпирексии и т.д.

*Лекарственные средства, вызывающие удлинение интервала QT электрокардиограммы,* в том числе противоаритмические препараты (хинидин), антигистаминные (астемизол и терфенадин), некоторые антипсихотические лекарства (в том числе пимозид и сертиндол), цизаприд, галофантрин и соталол увеличивают вероятность желудочковых аритмий в случае приема вместе с трициклическими антидепрессантами. Требуется осторожности одновременное применение амитриптилина и метадона из-за возможного дополнительного действия

на интервал QT и повышенного риска серьезных сердечно-сосудистых событий.

Осторожность также рекомендуется при одновременном применении amitriptилина и диуретиков, вызывающих гипокалиемию (например, фуросемид).

*Тиоридазин:* следует избегать одновременного применения amitriptилина и тиоридазина (субстрат CYP2D6) из-за ингибирования метаболизма тиоридазина и, как следствие, повышенного риска сердечных побочных эффектов.

*Трамадол:* одновременное применение трамадола (субстрат CYP2D6) и трициклических антидепрессантов (ТСА), таких как amitriptилин, увеличивает риск судорожных приступов и серотонинового синдрома. Кроме того, эта комбинация может ингибировать метаболизм трамадола к активному метаболиту и, следовательно, увеличить концентрацию трамадола, что потенциально влечет за собой токсичность опиоида.

*Противогрибковые средства,* такие как флуконазол (ингибитор CYP2C9) и тербинафин (ингибитор CYP2D6), обуславливают увеличение уровней amitriptилина и нортриптилина в сыворотке крови и выраженность сопутствующей токсичности. Бывали случаи обморока и аритмии типа torsade de pointes.

#### Комбинации, требующие особой осторожности

Депрессанты ЦНС: amitriptилин может усиливать седативные эффекты алкоголя, барбитуратов и других средств угнетения ЦНС.

#### *Фармакокинетические взаимодействия*

#### *Воздействие других медикаментозных средств на фармакокинетику amitriptилина*

Трициклические антидепрессанты (ТСА), включая amitriptилин, метаболизируются изоэнзимами CYP2D6 и CYP2C19 цитохрома P450

печени, характеризующимися полиморфизмом в популяции. CYP3A4, CYP1A2 и CYP2C9 – другие изоэнзимы, вовлеченные в метаболизм amitriptilina.

*Ингибиторы CYP2D6:* изоэнзим CYP2D6 может ингибироваться многими лекарственными средствами, например нейролептиками, ингибиторами обратного захвата серотонина, блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов, а также противоаритмическими средствами. Примерами сильных ингибиторов CYP2D6 являются бупропион, флуоксетин, пароксетин и хинидин. Эти препараты могут привести к существенному уменьшению обмена веществ и значительному повышению концентрации TCA в плазме. Следует контролировать уровень концентрации TCA в плазме в случае введения TCA совместно с другим препаратом, который, как известно, является сильным ингибитором CYP2D6. Может потребоваться корректировка дозы amitriptilina. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении amitriptilina с дулоксетином, умеренным ингибитором CYP2D6.

*Другие ингибиторы цитохрома P450:* циметидин и метилфенидат, а также препараты блокаторов кальциевых каналов (например, дилтиазем и верапамил) могут повышать уровни трициклических антидепрессантов в плазме крови и соответствующую токсичность.

*Изоферменты CYP3A4 и CYP1A2* метаболизируют amitriptilin в меньшей степени. Однако флувоксамин (сильный ингибитор CYP1A2) увеличивает концентрацию amitriptilina в плазме крови, и такой комбинации следует избегать. Клинически значимые взаимодействия можно ожидать при одновременном применении amitriptilina и сильных ингибиторов CYP3A4, таких как кетоконазол, итраконазол и ритонавир.

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

*Индукторы цитохрома P450:* пероральные контрацептивы, рифампицин, фенитоин, барбитураты, карбамазепин и препараты зверобоя ( *Hypericum perforatum* ) могут усиливать метаболизм и, следовательно, обуславливать снижение содержания трициклических антидепрессантов в плазме крови и уменьшение антидепрессантов.

*В присутствии этанола* свободные плазменные концентрации амитриптилина и концентрации нортриптилина были увеличены.

Концентрацию амитриптилина в плазме крови можно увеличить с помощью вальпроата натрия и вальпромида.

### **Особенности по применению**

При применении высоких доз растет 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.

Сообщается о случаях удлинения интервала QT и аритмии в послеоперационный период. С осторожностью применять пациентам со значительной брадикардией, пациентам с декомпенсированной сердечной недостаточностью или пациентам, одновременно принимающим препараты, удлиняющие QT. Электролитические расстройства (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), как известно, являются факторами, повышающими проаритмический риск.

Применение анестетиков на фоне терапии три-/тетрациклическими антидепрессантами может повышать риск аритмий и артериальной гипотензии. Если возможно, необходимо прекратить применение амитриптилина за несколько суток до хирургического вмешательства. В случае неотложного оперативного вмешательства обязательно информирование анестезиолога о лечении амитриптилином.

Особое внимание нужно в случае назначения амитриптилина больным гипертиреозом или тем, кто принимает препараты тиреоидных

гормонов, поскольку возможно развитие аритмий сердца.

Больные пожилого возраста особенно склонны к развитию постуральной гипотензии при лечении амитриптилином.

Лекарственное средство следует назначать с осторожностью больным с судорожными расстройствами, задержкой мочи, гипертрофией предстательной железы, гипертиреозом, при наличии параноидных симптомов, а также тяжелых заболеваний печени или сердечно-сосудистой системы, *pylorus stenosis* и *paralytic ileus*.

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

Депрессия связана с повышенным риском появления суицидальных мыслей, самоповреждений, суицида (и связанных с ним событий). Такой риск может существовать вплоть до достижения устойчивой ремиссии. Поскольку улучшение может не произойти в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны быть под контролем, пока такое улучшение не произойдет. Из общего клинического опыта известно, что риск самоубийства может усиливаться на начальных этапах выздоровления. Пациенты с анамнезом суицидальных событий или значительной степенью суицидальных мыслей до начала лечения, как известно, подвержены большему риску суицида или попыткам суицида и должны находиться под наблюдением во время лечения. Метаанализ плацебо-контролируемых клинических испытаний антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психическими расстройствами показал повышенный риск суицидального поведения при применении антидепрессантов по сравнению с плацебо у пациентов младше 25 лет. Внимательное наблюдение за пациентами, в частности за теми, кто имеет высокий риск суицидального поведения, должно сопровождаться терапией препаратом, особенно в начале лечения и после изменения дозы. Пациенты (и ухаживающие за ними) 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.

У больных, страдающих маниакально-депрессивными расстройствами, возможен переход заболевания к маниакальной фазе; с момента начала маниакальной фазы заболевания необходимо прекратить терапию 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 также изменениями баланса глюкозы в организме пациента.

Сообщается о случаях гиперпирексии на фоне применения трициклических антидепрессантов при назначении одновременно с антихолинергическими или нейролептическими лекарственными средствами, особенно при жаркой погоде.

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.

Амитриптилин следует с осторожностью применять пациентам, принимающим СИОЗС.

### Ночной энурез

ЭКГ следует провести до начала терапии амитриптилином, чтобы исключить синдром удлинения интервала QT.

Амитриптилин, применяемый при энурезе, не должен сочетаться с антихолинергическим препаратом.

Суицидальные мысли и поведение могут развиваться во время раннего лечения антидепрессантами других расстройств, кроме депрессии.

Поэтому следует соблюдать те же меры предосторожности при лечении как больных депрессией, так и больных энурезом.

*Вспомогательные вещества:* таблетки содержат в своем составе лактозы моногидрат. Больным редкими наследственными нарушениями в виде чувствительности к галактозе, недостаточности лактазы или мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать это лекарственное средство.

Лекарственное средство содержит кармоизин (Е 122), который может вызвать аллергические реакции.

### Дети

Долгосрочные данные по безопасности роста, полового созревания, когнитивного и поведенческого развития детей и подростков отсутствуют.

*Применение в период беременности или кормления грудью.*

### Беременность

Существуют ограниченные клинические данные по применению амитриптилина во время беременности.

Исследования на животных показали репродуктивную токсичность.

Амитриптилин не рекомендуется назначать в период беременности, если это не крайне необходимо. Применение возможно только после тщательного изучения соотношения риска/пользы.

При длительном приеме и применении на последних неделях беременности могут возникать симптомы абстиненции новорожденных, что может сопровождаться раздражительностью, гипертонией, тремором, нерегулярным дыханием, расстройством питья и громким плачем и, возможно, антихолинергическими симптомами (содержание мочи, запор).

### Кормление грудью

Амитриптилин и его метаболиты выделяются в грудное молоко (0,6–1 % дозы матери).

Риск для новорожденных не может быть исключен. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от лечения этим лекарственным средством должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и преимущества лечения для женщины.

### Фертильность

Амитриптилин снижал частоту наступления беременности у крыс.

Нет данных о влиянии амитриптилина на фертильность человека.

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

Амитриптилин является седативным лекарственным средством. У пациента, получающего психотропный препарат, можно ожидать нарушения общего внимания и способности к сосредоточению, что приводит к опасности и запрету управлять автомобилем и работать с другими механизмами. Эти побочные эффекты могут быть усилены при одновременном употреблении алкоголя.

### **Способ применения и дозы**

#### Большое депрессивное расстройство.

Лечение следует начинать с применения низких доз и постепенно повышать их при тщательном наблюдении за клиническим эффектом и признаками чувствительности к лекарственному средству. Дозы свыше 150 мг/сутки (до 225 мг/сутки, а иногда – до 300 мг/сутки) следует применять в условиях стационара.

#### *Взрослые*

Сначала 25 мг 2 раза в сутки (50 мг в сутки) с постепенным повышением при необходимости на 25 мг каждый второй день до 150 мг в сутки (редко до 225–300 мг в сутки в условиях стационара).

Поддерживающая доза соответствует самой низкой эффективной дозе.

### *Пациенты от 65 лет и пациенты с болезнью сердечно-сосудистой системы*

Сначала 25 мг/сутки. Суточную дозу можно повысить до 100–150 мг/сутки, разделив на два приема в зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости. Дозы свыше 100 мг следует применять с осторожностью. Поддерживающая доза соответствует самой низкой эффективной дозе.

### *Дети*

Не следует применять амитриптилин для лечения большого депрессивного расстройства у детей и подростков (до 18 лет), поскольку безопасность и эффективность применения препарата в этой возрастной категории пациентов не установлены.

### *Продолжительность терапии*

Антидепрессантный эффект обычно развивается в течение 2–4 недель. Лечение антидепрессантами носит симптоматический характер, поэтому его следует проводить в течение соответствующего промежутка времени, обычно до 6 месяцев после выздоровления с целью профилактики рецидива. Больным рецидивирующей (униполярной) депрессией поддерживающая терапия может быть необходимой в течение нескольких лет для предотвращения новых эпизодов.

### *Нейропатические боли, профилактическое лечение хронической головной боли напряжения и профилактическое лечение мигрени у взрослых*

Дозу титруют индивидуально для каждого пациента для обеспечения адекватной аналгезии и переносимости побочных реакций на препарат. Обычно наименьшую эффективную дозу следует применять в кратчайшие сроки, необходимые для лечения симптомов.

### *Взрослые.*

Рекомендуемые дозы – 25–75 мг/сутки, вечером. Дозы свыше 100 мг следует применять с осторожностью. Начальная дозировка составляет 25 мг, которую принимают вечером. Дозу можно увеличивать на 25 мг каждые 3–7 дней при нормальной переносимости.

Дозу можно принимать один раз в день или разделить на два приема. Разовая доза выше 75 мг не рекомендуется.

*Больные пожилого возраста (более 65 лет) и пациенты с кардиоваскулярными заболеваниями.*

Рекомендуемая начальная доза – 25 мг вечером. Дозы свыше 75 мг следует применять с осторожностью. Дозу можно увеличить в зависимости от индивидуальной реакции пациента и переносимости.

### *Дети*

Не следует применять amitriptyline для лечения нейропатических болей, профилактического лечения хронической головной боли напряжения и мигрени детям и подросткам (до 18 лет), поскольку безопасность и эффективность применения препарата в этой возрастной категории пациентов не установлены.

### *Продолжительность лечения*

#### *Нейропатическая боль*

Лечение симптоматическое, поэтому следует продолжать в течение соответствующего периода времени. У многих больных терапия может занять несколько лет. Рекомендуется регулярный контроль необходимости продолжения лечения.

## *Профилактическое лечение хронической головной боли напряжения и профилактическое лечение мигрени у взрослых*

Лечение следует продолжать в течение определенного периода времени. Рекомендуется регулярный контроль необходимости продолжения лечения.

### *Ночной энурез.*

#### *Дети от 11 лет*

Рекомендуемая доза: 25–50 мг/сутки за 1–1,5 часа до сна. Дозу следует увеличивать постепенно. До начала терапии amitriptилином для исключения синдрома удлинения интервала QT необходимо произвести ЭКГ.

#### *Продолжительность лечения*

Максимальный период лечения не должен превышать 3 месяца. Если необходим повторный курс лечения amitriptилином, медицинское освидетельствование следует проводить каждые 3 месяца. При прекращении лечения дозу amitriptилина следует снижать постепенно.

#### *Нарушение функций почек*

Пациентам с нарушением функций почек amitriptилин можно назначать в обычных дозах.

#### *Нарушение функций печени*

Рекомендуется осторожный подбор дозы и, по возможности, определение содержания препарата в сыворотке крови.

#### *Ингибиторы цитохрома P450 CYP2D6*

В зависимости от индивидуальной реакции пациента можно рассмотреть вопрос о снижении дозы amitriptилина при одновременном применении сильного ингибитора CYP2D6 (например,

бупропина, кинидина, флуоксетина, пароксетина).

*Известны медленные метаболитаторы CYP2D6 или CYP2C19*

Пациенты с известным медленным метаболизмом CYP2D6 или CYP2C19 могут иметь повышенную концентрацию в плазме крови амитриптилина и его активного метаболита нортриптилина. Возможно снижение на 50 % рекомендуемой начальной дозы.

*Метод применения*

Препарат принимают перорально. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая и запивая водой.

*Прекращение лечения*

В случае прекращения лечения следует несколько недель постепенно снижать дозу препарата.

*Дети.*

Лечение ночного энуреза у детей от 11 лет возможно при отсутствии органической патологии, включая *spina bifida*, и сопутствующих заболеваний, а также в случае отсутствия ответа на немедикаментозное и медикаментозное лечение, в частности, спазмолитическими препаратами и препаратами вазопрессина.

Это лекарственное средство должно назначать только врач, имеющий опыт лечения стойкого энуреза.

## **Передозировка**

*Симптомы*

Симптоматика может появиться медленно и замаскированно, но иногда резко и внезапно. В первое время наблюдается сонливость или возбуждение и галлюцинации.

*Антихолинергические симптомы* проявляются мидриазом, тахикардией, задержкой мочи, сухостью слизистых оболочек и угнетением моторики кишечника. Возможны судороги, лихорадка, внезапное развитие угнетения ЦНС. Снижение сознания прогрессирует в состояние комы с угнетением дыхательной функции.

### *Интоксикация у детей*

Передозировка у детей может иметь серьезные последствия. Дети особенно склонны к развитию комы, кардиотоксичности, угнетению дыхания, судорогам, гипонатриемии, вялости, синусовой тахикардии, сонливости, тошноте, рвоте и гипергликемии.

### *Синдром Бругада*

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* аритмии (вентрикулярные тахиаритмии, трепетание-мерцание, фибрилляция желудочков). На ЭКГ типично выявляется удлинённый интервал PR, расширение комплекса QRS, удлинение QT, расширение или инверсия зубца T, депрессия сегмента ST, а также разной степени сердечные блокады вплоть до остановки сердца. Расширение комплекса QRS обычно четко коррелирует с тяжестью токсичности после острейшего превышения дозы. Развивается сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, кардиогенный шок. Нарастает метаболический ацидоз, гипокалиемия. После пробуждения снова возможны спутанность сознания, тревожное возбуждение, галлюцинация и атаксия. Постмаркетинговые исследования и публикации содержат сведения о случаях демаскирования синдрома Бругада и модели ЭКГ Бругада при передозировке amitriptyline.

У взрослых дозы свыше 500 мг могут вызвать интоксикации средней и тяжелой степени, дозы около 1000 мг были летальными.

Эффекты передозировки усиливаются при одновременном приеме с алкоголем и другими психотропными веществами. Существует значительная индивидуальная изменчивость в ответе на передозировку. Дети особенно чувствительны к кардиотоксичности, судорогам и

гипонатриемии.

## *Лечение*

Пациентов следует госпитализировать (в отделение интенсивной терапии) и проводить тщательный мониторинг состояния даже при очевидно нетяжелом случае. Лечение носит симптоматический и поддерживающий характер.

Показаны зондовый стул желудка и лаваж, даже в поздний срок после перорального приема, а также активированный уголь. Обязателен тщательный мониторинг состояния даже в условиях явно не тяжелого случая. Оценивать состояние сознания, характер пульса, величину АД и функцию дыхания; спустя небольшие промежутки времени проводить определение содержания электролитов и газов крови. Проходимость дыхательных путей обеспечивать при необходимости путём интубации. В целом 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,<sup>+</sup>). При желудочковых аритмиях возможно применение традиционных антиаритмических средств, например 50–100 мг лидокаина (1–1,5 мг/кг) внутривенно с последующей инфузией со скоростью 1–3 мг/мин.

При необходимости применять кардиостимуляцию и дефибрилляцию. Циркуляторную недостаточность корректировать с помощью плазмозаменителей, а в тяжелых случаях путем инфузии добутамина (сначала со скоростью 2–3 мкг/кг/мин) с увеличением дозы в зависимости от эффекта. Возбуждения и судороги могут быть прекращены диазепамом.

Поскольку передозировка часто умышленная, во время периода ремиссии пациенты могут попытаться совершить самоубийство другим способом. Наблюдались случаи смерти от преднамеренной или случайной передозировки, которые произошли при применении лекарственных средств этого класса.

## Побочные эффекты

Амитриптилин способен вызвать побочные эффекты, аналогичные возникающим при приеме других трициклических антидепрессантов. Некоторые из нижеследующих побочных эффектов (головная боль, тремор, нарушение концентрации внимания, запор и снижение либидо), могут также быть симптомами депрессии и обычно ослабевают по мере улучшения депрессивного состояния.

Список побочных реакций приведен ниже согласно классам систем органов по классификации MedDRA и частоте возникновения, а именно: очень часто (> 1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); редкие (>1/10000, <1/1000); очень редки (< 1/10000), неизвестно (нельзя оценить по имеющимся данным).

<b>Классы систем органов по MedDRA</b>	<b>Частота</b>	<b>Проявления</b>
Со стороны крови и лимфатической системы	Редко	Угнетение костного мозга, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения
Со стороны обмена веществ и питания	Редко	Сниженный аппетит
	Неизвестно	Анорексия, повышение или снижение уровня сахара в крови
Нарушения психики	Очень часто	Агрессивность
	Часто	Состояние спутанности сознания, снижение либидо, ажитация
	Нечасто	Гипомания, мания, тревожное состояние, бессонница, страшные сновидения

Редко	Делирий (у больных пожилого возраста), галлюцинации, суицидальные мысли или поведение*	
Неизвестно	Паранойя	
Со стороны нервной системы	Очень часто	Сонливость, тремор, головокружение, головная боль, дряблость, расстройства речи (дизартрия)
	Часто	Расстройства внимания, дисгевзия, парестезии, атаксия
	Нечасто	Судороги
	Очень редко	Акатизия, полинейропатия
	Неизвестно	Экстрапирамидное расстройство
Со стороны органов зрения	Очень часто	Расстройства аккомодации
	Часто	Мидриаз
	Очень редко	Острый приступ глаукомы
	Неизвестно	Сухость глаз

Со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто	Шум в ушах
Со стороны сердца	Очень часто	Усиленное сердцебиение, тахикардия
	Часто	Атриовентрикулярные блокады, блокады ножек пучка Гиса
	Нечасто	Состояние коллапса, усиление сердечной недостаточности
	Редко	Аритмия
	Очень редко	Кардиомиопатия, torsades de pointes
	Неизвестно	Миокардит, вызванный гиперчувствительностью к лекарственным средствам
Со стороны сосудов	Очень часто	Ортостатическая гипотензия
	Нечасто	Артериальная гипертензия
	Неизвестно	Гипертермия
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения.	Очень часто	Заложенность носа
	Очень редко	Аллергические воспаления легочных альвеол и легочной ткани (альвеолит, синдром Леффлера)

Со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Сухость во рту, запор, тошнота
	Нечасто	Диарея, рвота, отек языка
	Редко	Увеличение слюнных желез, паралитическая кишечная непроходимость
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Редкие	Желтуха
	Нечасто	Печеночная недостаточность (например, холестатическая болезнь печени)
	Неизвестно	Гепатит
Со стороны кожи и подкожных тканей.	Очень часто	Гипергидроз
	Нечасто	Высыпания, уртикарии, отек лица
	Редко	Алопеция, реакции фотосенсибилизации
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Часто	Нарушение мочеиспускания
	Нечасто	Задержка мочи
Со стороны половых органов и молочных желез	Часто	Эректильная дисфункция
	Нечасто	Галакторея
	Редко	Гинекомастия

Общие расстройства	Часто	Усталость, чувство жажды
	Редко	Пирексия
Другие проявления	Очень часто	Увеличение массы тела
	Часто	Аномальная кардиограмма, интервал QT на кардиограмме удлинён, комплекс QRS на кардиограмме удлинён, гипонатриемия.
	Нечасто	Увеличение интраокулярного давления
	Редко	Уменьшение массы тела, дисфункция печени, повышение щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня трансаминаз

\* О случаях суицидальных мыслей или поведения сообщалось в течение лечения или сразу после прекращения лечения амитриптилином (см. раздел «Особенности применения»).

Эпидемиологические исследования, в основном проведенные у пациентов в возрасте от 50 лет, показали повышенный риск переломов костей у пациентов, получающих СИОЗС и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Механизм развития этого риска неизвестен.

#### Отчет о подозреваемой побочной реакции

Важно сообщать о подозреваемых побочных реакциях после государственной регистрации лекарственного средства. Это позволяет проводить постоянный мониторинг пользы и риска применения лекарственного средства

#### **Срок годности**

3 года.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 5 блистеров в пачке из картона.

По 10 таблеток в блистере. По 100 блистеров в коробке из картона.

**Категория отпуска**

За рецептом.

**Производитель**

ЧАО «Технолог».

**Адрес**

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.