

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМІТРИПТИЛІНУ ГІДРОХЛОРИД-ЗН

(AMITRIPTYLINE HYDROCHLORID-ZN)

Склад:

діюча речовина: amitriptyline;

1 мл розчину містить амітриптиліну гідрохлориду у перерахуванні на амітриптилін 10 мг;

допоміжні речовини: глюкоза, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна прозора рідина.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотнього нейронального захоплення моноамінів. Код АТХ N06A A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Амітриптилін – трициклічний антидепресант, неселективний інгібітор зворотнього нейронального захоплення моноамінів. Чинить виражену тимолептичну дію, належить до групи великих антидепресантів. Тимолептичний ефект поєднується з вираженим седативним ефектом. Чинить також антисеротонінову, антигістамінну та антихолінергічну дії.

Фармакокінетика. З білками плазми крові зв'язується понад 90 %. Метаболізується у печінці з утворенням фармакологічно активних метаболітів – нортриптиліну та динітротриптиліну. Період напіввиведення становить приблизно 17-30 годин, іноді більше. Виводиться переважно у вигляді метаболітів з сечею.

Клінічні характеристики.

Показання. Ендогенні депресії, включаючи депресивний епізод, рекурентний депресивний розлад; біполярний афективний розлад, поточний депресивний епізод.

Протипоказання. Гіперчутливість до амітриптиліну або будь-якого зі складових препарату. Глаукома, гіпертрофія передміхурової залози, атонія сечового міхура.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Будь-якого роду блокади або порушення ритму серця, а також недостатність коронарних артерій.

Одночасне призначення амітриптиліну та ІМАО протипоказано через 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 менше ніж через 1 добу після припинення застосування препаратів оборотної дії моклобеміду і селегіліну.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Протипоказані комбінації

Інгібітори МАО (неселективні, а також селективні А (моклобемід) та В (селегілін)) — ризик серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»).

Небажані комбінації

Симпатоміметичні засоби: амітриптилін здатний потенціювати кардіоваскулярні ефекти адреналіну, ефедрину, ізопреналіну, норадреналіну, фенілефрину та фенілпропаноламіну.

Блокатори адренергічних нейронів: трициклічні антидепресанти можуть перешкоджати антигіпертензивним ефектам гуанетидину, бетанідину, резерпіну, клонідину та метилдопи.

Рекомендується переглянути всю схему антигіпертензивної терапії під час лікування із застосуванням трициклічних антидепресантів.

Антихолінергічні засоби: трициклічні антидепресанти здатні потенціювати ефекти таких лікарських засобів стосовно органів зору, ЦНС, кишечника та сечового міхура; слід уникати одночасного з ними застосування через підвищений ризик паралітичної кишкової непрохідності, гіперпірексії.

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

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

Депресанти ЦНС: амітриптилін здатний посилювати ефекти алкоголю, барбітуратів та інших засобів пригнічення ЦНС.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших медикаментозних засобів на фармакокінетику трициклічних антидепресантів

Трициклічні антидепресанти, включаючи амітриптилін, метаболізуються ізoenзимом CYP2D6 цитохрому P450 печінки. CYP2D6 характеризується поліморфізмом у популяції, та його активність може пригнічуватися багатьма психотропними, а також іншими лікарськими засобами, як, наприклад, нейролептиками, інгібіторами зворотнього захоплення серотоніну за винятком циталопраму (який є дуже слабким інгібітором ізoenзиму), блокаторами β -адренорецепторів, а також антиаритмічними засобами.

Прикладами сильних інгібіторів CYP2D6 є бупропіон, флуоксетин, пароксетин і хінідин. Ці препарати можуть призвести до істотного зменшення обміну речовин та значного підвищення концентрації трициклічних антидепресантів в плазмі. Слід контролювати рівень концентрації трициклічних антидепресантів в плазмі у разі введення трициклічних антидепресантів спільно з іншим препаратом, який, як відомо, є сильним інгібітором CYP2D6. Необхідно відкоригувати дозу амітриптиліну. Рекомендується бути обережними у разі одночасного застосування амітриптиліну з дулоксетином, помірним інгібітором CYP2D6.

У метаболізмі амітриптиліну також беруть участь ізoenзими CYP2C19 та CYP3A.

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

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

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

Такі протигрибкові засоби як флуконазол і тербінафін збільшували сироваткові рівні амітриптиліну і нортриптиліну. У присутності етанолу вільні плазмові концентрації амітриптиліну і концентрації нортриптиліну були збільшені.

Особливості застосування. Амітриптилін протипоказано призначати одночасно з інгібіторами MAO (моноаміноксидази) (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При застосуванні високих доз препарату зростає імовірність розвитку порушень ритму серця та 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 з судомними розладами, затримкою сечі, гіпертиреозом, при наявності параноїдальних симптомів, а також захворювань печінки або серцево-судинної системи.

Ризик депресії, пов'язаної з підвищеним ризиком суїциду, може існувати до досягнення стійкої ремісії та виникати спонтанно протягом курсу терапії. На тлі 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.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїциду. Такий ризик може існувати аж до досягнення стійкої ремісії і виникати спонтанно протягом курсу терапії. Оскільки поліпшення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або довше, пацієнти повинні бути під пильним контролем, поки таке поліпшення не відбувається. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик самогубства може посилюватися на початкових етапах одужання. Пацієнти з анамнезом суїцидальних подій або значним ступенем суїцидальних думок до початку лікування, як відомо, схильні до більшого ризику суїциду або спроб суїциду, і повинні отримувати ретельний моніторинг під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів у дорослих пацієнтів з психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Уважний нагляд за пацієнтами і, зокрема за тими, які мають високий ризик, повинен супроводжувати лікарську терапію, особливо на початку лікування та після зміни дози. Пацієнти (і піклувальники) повинні бути попереджені про необхідність моніторингу щодо будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки, думок і незвичайних змін у поведінці та звернення за медичною допомогою, якщо ці симптоми присутні.

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 з маніакально-депресивними розладами можливий перехід захворювання в маніакальну фазу; 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 в комбінації з нейролептиками.

У пацієнтів з рідкісним станом малої глибини та вузького кута камери ока можливе провокування нападів гострої глаукоми внаслідок дилатації зіниці (див. розділ «Протипоказання»).

Застосування анестетиків на тлі терапії три-/тетрациклічними антидепресантами може збільшувати ризик аритмій та артеріальної гіпотензії. Якщо можливо, необхідно припинити застосування амітриптиліну за декілька діб до хірургічного втручання. У разі неминучості невідкладного оперативного втручання обов'язковим є інформування анестезіолога про лікування амітриптиліном.

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

Повідомлялося про випадки гіперпірексії на тлі застосування трициклічних антидепресантів у разі призначення одночасно з антихолінергічними або нейролептичними лікарськими засобами, особливо у спекотну погоду.

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

медикаментозної залежності.

Під час лікування не слід вживати алкоголь.

Тяжкі шкірні реакції

При застосуванні амітриптиліну повідомлялося про тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема про індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS-синдром), які можуть становити загрозу для життя або призвести до летального наслідку. Здебільшого ці реакції виникали протягом 2-6 тижнів.

Під час призначення лікарського засобу пацієнтів слід проінформувати про ознаки та симптоми і ретельно спостерігати за шкірними реакціями.

Якщо з'являються ознаки та симптоми, що вказують на ці реакції, застосування лікарського засобу слід негайно припинити. У жодному разі не можна поновлювати лікування амітриптиліном у цього пацієнта. Слід розглянути можливість альтернативного лікування (якщо є потреба).

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний для застосування у період вагітності.

Під час лікування слід припинити годування груддю.

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

Препарат призначений для застосування в умовах стаціонару.

У пацієнта, який отримує Амітриптиліну гідрохлорид-ЗН, можна очікувати порушення загальної уваги і здатності до зосередження, що зумовлює заборону керувати автомобілем або керувати іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози. При тяжких депресіях лікування можна розпочинати з парентерального введення препарату - внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно - дорослим у дозі 25-40 мг 3-4 рази на добу. Курс лікування - 3-12 введень. Після цього доцільно призначати амітриптиліну гідрохлорид внутрішньо у формі таблеток.

Особам літнього віку препарат призначати у менших дозах.

Зниження функції нирок помірного ступеня: застосовувати з обережністю.

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

Діти. Амітриптиліну гідрохлорид протипоказаний для лікування депресії у дітей (віком до

18 років) через недостатність даних щодо безпеки та ефективності. Лікування амітриптиліном пов'язують з ризиком кардіоваскулярних побічних реакцій у всіх вікових групах.

Передозування.

Симптоми: симптоматика може з'явитися повільно і замасковано, однак часом різко та раптово. У перші часи спостерігається сонливість або ж збудження та галюцинації. Антихолінергічні симптоми представлені мідріазом, тахікардією, затримкою сечі, сухістю слизових оболонок та пригніченням моторики кишечника. Можливі судоми, гарячка, раптовий розвиток пригнічення ЦНС. Зниження свідомості прогресує у кому з пригніченням дихальної функції.

Кардіальні симптоми: аритмії (вентрикулярні тахіаритмії, тріпотіння-мерехтіння, фібриляція шлуночків). На ЕКГ типово 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 з тяжкістю токсичності після гострого перевищення дози. Розвивається серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок. Наростає метаболічний ацидоз, гіпокаліємія. **Постмаркетингові дослідження та література містять дані про випадки демаскування синдрому Бругада та моделі ЕКГ Бругада при передозуванні амітриптиліну.**

Передозування у дітей може мати серйозні наслідки. Діти є особливо схильними до розвитку **коми**, кардіотоксичності, пригнічення дихання, судом, гіпонатріємії, **млявості**, **синусової тахікардії**, **сонливості**, **нудоти**, **блювання та гіперглікемії.**

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. Слід оцінити стан свідомості, характер пульсу, величину артеріального тиску та функцію дихання; через невеликі проміжки часу проводять визначення вмісту електролітів і газів крові. Прохідність дихальних шляхів забезпечити, у разі 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 зміна рН крові у лужний бік (призначення розчину бікарбонату або проведення гіпервентиляції) з швидким введенням гіпертонічного розчину натрію хлориду (100-200 ммоль Na).

При шлуночкових аритміях можливе застосування традиційних антиаритмічних засобів, як, наприклад, 50-100 мг лідокаїну (1-1,5 мг/кг) внутрішньовенно з подальшою інфузією зі швидкістю 1-3 мг/хв.

У разі необхідності застосовувати кардіоверсію та дефібриляцію. Циркуляторну недостатність корегувати 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 можна припинити за допомогою призначення діазепаму.

Чутливість до перевищення дози є значною мірою індивідуальною.

У дорослих дози понад 500 мг можуть спричинити інтоксикації середнього і тяжкого ступеня, дози ж незначно менші за 1000 мг були летальними.

Побічні реакції. У переліку побічних реакцій, що наведений нижче, для класів систем органів використовуються терміни MedDRA [Медичний словник для регуляторної діяльності].

Частота побічних реакцій визначається за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідкісні ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

Класи систем органів за MedDRA	Частота	Прояви
З боку системи крові та лімфатичної системи Розлади метаболізму З боку психіки	Рідкісні	Пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія.
	Рідкісні	Зниження апетиту.
	Часто	Стан сплутаності свідомості, зниження лібідо.
	Нечасто	Гіпоманія, манія, тривожний стан, безсоння, кошмарні сновидіння.
З боку нервової системи	Рідкісні	Делірій (у хворих літнього віку), галюцинації (у хворих на шизофренію), суїцидальні думки або поведінка*.
	Дуже часто	Сонливість, тремор, запаморочення, головний біль.
	Часто	Розлади уваги, дисгевзія, парестезії, атаксія.
	Нечасто	Судоми.
З боку органів зору	Дуже часто	Порушення акомодатії.
	Часто	Мідріаз.
	Нечасто	Збільшення внутрішньоочного тиску.
	Частота невідома	Ксерофтальмія.
З боку органів слуху З боку серцево-судинної системи	Нечасто	Шум у вухах.
	Дуже часто	Посилене серцебиття, тахікардія, ортостатична гіпотензія.
	Часто	Атріовентрикулярні блокади, блокади ніжок провідної системи. Порушення показників електрокардіографії (подовження інтервалу QT та комплексу QRS).
	Нечасто	Артеріальна гіпертензія.
З боку травної системи	Рідкісні	Аритмія.
	Дуже часто	Сухість у роті, запор, нудота.
	Нечасто	Діарея, блювання, набряк язика.
	Рідкісні	Збільшення слинних залоз, паралітична кишкова непрохідність.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Рідкісні	Жовтяниця. Порушення показників функціонального стану печінки, підвищення активності лужної фосфатази крові і трансаміназ.

З боку шкіри та її похідних	Дуже часто Нечасто Рідкісні Частота невідома	Гіпергідроз. Висипання, уртикарії, набряк обличчя. Алопеція, реакції фотосенсибілізації. Тяжкі шкірні побічні реакції, зокрема індукована лікарськими засобами еозинофілія з системними симптомами (DRESS-синдром) (див. розділ «Особливості застосування»).
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Нечасто	Затримка сечі.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Часто Рідкісні	Еректильна дисфункція. Гінекомастія.
Загальні розлади	Часто Рідкісні	Підвищена втомлюваність. Пірексія.
Інші прояви	Дуже часто Рідкісні	Збільшення маси тіла. Зменшення маси тіла.

* - Про випадки суїцидальних думок або поведінки повідомлялося протягом лікування або одразу після припинення лікування амітриптиліном (див. розділ «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дослідження, в основному проведені у пацієнтів віком від 50 років, показали підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СІЗЗС і ТЦА. Механізм розвитку цього ризику невідомий.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка. По 2 мл у ампулі. По 5 ампул у блістері. По 2 блістери у коробці.

По 2 мл у ампулі. По 10 ампул у блістері. По 1 блістеру у коробці.

По 2 мл у ампулі. По 10 ампул у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу».

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61002, Харківська обл., місто Харків, вулиця Куликівська, будинок 41.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «Харківське фармацевтичне підприємство «Здоров'я народу»)

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ'Я»)