ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМІТРИПТИЛІН

(AMITRIPTYLINE)

Склад:

діюча речовина: амітриптилін;

1 таблетка містить амітриптиліну гідрохлориду у перерахуванні на амітриптилін 25 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, поліетиленгліколь 6000, титану діоксид (Е 171), тальк, полісорбат 80, кармоїзин (Е 122).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, від світло-рожевого до рожевого кольору, з верхньою і нижньою опуклими поверхнями. На розламі під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амітриптилін – це трициклічний антидепресант та аналгетик. Амітриптилін є третинним аміном, посідає центральне місце серед трициклічних антидепресантів, оскільки він приблизно однаково активний *in vivo* як інгібітор захоплення серотоніну і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями. Основний метаболіт сполуки нортриптилін є відносно сильнішим інгібітором захоплення норадреналіну, однак також блокує і захоплення серотоніну. Амітриптилін має досить сильні антихолінергічні, антигістамінергічні і седативні властивості і потенціює також ефекти катехоламінів.

Механізм дії також включає блокування іонних каналів натрію, калію та N-метил-D-аспартату (NMDA) на рівні центрального та спинного мозку. Дія норадреналіну, блокування каналів натрію та NMDA – це механізми, які беруть участь у пригніченні невропатичного болю, профілактиці хронічного головного болю напруги та профілактиці мігрені.

Трициклічні антидепресанти мають різного ступеня спорідненість з мускариновими і гістаміновими H_1-рецепторами.

Пригнічення фази сну зі швидким рухом очей (ШРО) вважається ознакою антидепресантної активності. Трициклічні антидепресанти, так само як і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), пригнічують фазу ШРО та посилюють глибокий повільно-хвильовий сон.

Амітриптилін підвищує патологічно знижений рівень настрою.

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

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

Фармакокінетика.

Абсорбція. Пероральний прийом препарату в таблетках зумовлює досягнення максимального рівня в сироватці крові приблизно через 4 години (t_{max} = 3,89 ± 1,87 год; діапазон 1,03–7,98 год).

Після перорального прийому 50 мг середня величина C_{max} = 30,95 ± 9,61 нг/мл, діапазон 10,85–45,7 нг/мл (111,57 ± 34,64 нмоль/л; діапазон 39,06–164,52 нмоль/л). Середня величина абсолютної пероральної біодоступності становить 53 % (F_{abs} = 0,527 ± 0,123; діапазон 0,219–0,756).

Розподіл. Уявний об’єм розподілу $(Vd)_β$, оцінений після внутрішньовенного введення, становить 1221 л ± 280 л; діапазон 769–1702 л (16 ± 3 л/кг).

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

У жінок, які годують груддю, амітриптилін і нортриптилін проникають у невеликих кількостях у грудне молоко. Співвідношення концентрації у грудному молоці і сироватці крові у жінок становить 1:1. Розрахункова добова кількість (амітриптилін нортриптилін), яку отримує немовля, становить приблизно 2 % материнської дози амітриптиліну, перерахованої на масу тіла дитини (у мг/кг).

Біотрансформація. In vitro метаболізм амітриптиліну відбувається переважно шляхом деметилювання (CYP2C19, CYP3A) та гідроксилювання (CYP2D6) з наступною кон’югацією з глюкуроновою кислотою. При цьому метаболізм характеризується генетично обумовленим поліморфізмом. Основним активним метаболітом є вторинний амін нортриптилін.
Нортриптилін являє собою більш потужний інгібітор захоплення норадреналіну, ніж серотоніну, водночас як амітриптилін однаково успішно пригнічує захоплення обох нейромедіаторів. Інші метаболіти (цис- і транс-10-гідроксіамітриптилін, а також цис- і транс-10-гідроксинортриптилін) характеризуються профілем, ідентичним до такого у нортриптиліну, при значно меншій силі дії. Деметилнортриптилін і амітриптилін-N-оксид присутні у плазмі лише у незначних кількостях, причому останній з них цілком позбавлений активності. Усі метаболіти мають меншу антихолінергічну активність порівняно з амітриптиліном і нортриптиліном. У

плазмі домінує в кількісному відношенні загальний вміст 10-гідроксинортриптиліну, однак більшість метаболітів містяться у кон'югованому стані.

Елімінація. Час напіввиведення ($t_{½β}$) амітриптиліну після перорального прийому становить близько 25 годин (24,65 ± 6,31 год, діапазон 16,49–40,36 год). Середня величина системного кліренсу (Cl_s) становить 39,24 ± 10,18 л/г, діапазон 24,53–53,73 л/г.

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

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

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку встановлений триваліший період напіввиведення та зниження перорального кліренсу внаслідок менш інтенсивного метаболізму.

Зниження функції печінки.

Порушення функції печінки може зменшити печінкову екстракцію, що зумовлює більш високий вміст препарату у плазмі крові. Слід з обережністю призначати препарати пацієнтам з печінковою недостатністю.

Зниження функції нирок.

Ниркова недостатність не впливає на кінетику препарату.

Поліморфізм. Метаболізм препарату залежить від генетичного поліморфізму (ізоензимів CYP2D6 і CYP2C19).

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок. Терапевтична концентрація у плазмі крові при великих депресивних розладах становить 80–200 нг/мл (≈280–700 нмоль/л) (разом для амітриптиліну і нортриптиліну). Рівні понад 300–400 нг/мл пов'язані з підвищеним ризиком порушення провідності серця у вигляді подовження комплексу QRS або ж атріовентрикулярної блокади (AV-блокади).

Клінічні характеристики.

Показання.

Великий депресивний розлад.

Нейропатичний біль.

Профілактика хронічного головного болю напруги.

Профілактика мігрені.

Нічний енурез у дітей віком від 11 років за умови відсутності органічної патології (див. розділ

«Спосіб застосування та дози»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до амітриптиліну або будь-якої зі складових препарату.

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

Одночасне лікування із застосуванням ІМАО (інгібіторів моноаміноксидази) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне призначення амітриптиліну та ІМАО може зумовити розвиток серотонінового синдрому (поєднання симптомів, що включає тривожне збудження, сплутаність, тремор, міоклонус і гіпертермію).

Лікування із застосуванням амітриптиліну можна починати через 14 діб після припинення прийому необоротних неселективних ІМАО і не менш ніж через 1 добу після припинення застосування препаратів оборотної дії моклобеміду і селегіліну.

Лікування із застосуванням ІМАО можна розпочинати через 14 діб після припинення прийому амітриптиліну.

Тяжкі захворювання печінки.

Дитячий вік до 11 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Протипоказані комбінації

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

Небажані комбінації

Симпатоміметичні засоби: амітриптилін здатний потенціювати кардіоваскулярні ефекти адреналіну, ефедрину, ізопреналіну, норадреналіну, фенілефрину і фенілпропаноламіну (які, містяться, наприклад, у складі анестетиків місцевої та загальної дії та назальних деконгестантів).

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

Антихолінергічні засоби: трициклічні антидепресанти здатні потенціювати ефекти таких

лікарських засобів стосовно очей, центральної нервової системи, кишечнику і сечового міхура; слід уникати одночасного з ними застосування через підвищений ризик паралітичної кишкової непрохідності, гіперпірексії тощо.

Лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT електрокардіограми, в тому числі протиаритмічні препарати (хінідин), антигістамінні (астемізол та терфенадин), деякі антипсихотичні ліки (зокрема пімозид та сертиндол), цизаприд, галофантрин та соталол збільшують імовірність шлуночкових аритмій у разі прийому разом з трициклічними антидепресантами. Потребує обережності одночасне застосування амітриптиліну та метадону через можливу додаткову дію на інтервал QT та підвищений ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій.

Обережність також рекомендується при одночасному застосуванні амітриптиліну та діуретиків, що спричиняють гіпокаліємію (наприклад, фуросемід).

Тіоридазин: слід уникати одночасного застосування амітриптиліну та тіоридазину (субстрат CYP2D6) через інгібування метаболізму тіоридазину і, як наслідок, підвищений ризик серцевих побічних ефектів.

Трамадол: одночасне застосування трамадолу (субстрат CYP2D6) та трициклічних антидепресантів (TCAs), таких як амітриптилін, збільшує ризик судомних нападів та серотонінового синдрому. Крім того, ця комбінація може пригнічувати метаболізм трамадолу до активного метаболіту і, отже, збільшити концентрацію трамадолу, що потенційно спричиняє токсичність опіоїду

Протигрибкові засоби, такі як флуконазол (інгібітор CYP2C9) і тербінафін (інгібітор CYP2D6), зумовлюють збільшення рівнів амітриптиліну та нортриптиліну в сироватці крові та

вираженість супутньої токсичності. Траплялися випадки непритомності та аритмії типу torsade de pointes.

Комбінації, що вимагають особливої обережності

Депресанти центральної нервової системи (ЦНС): амітриптилін може посилювати седативні ефекти алкоголю, барбітуратів та інших засобів пригнічення ЦНС.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших медикаментозних засобів на фармакокінетику амітриптиліну

Трициклічні антидепресанти (TCA), включаючи амітриптилін, метаболізуються ізоензимами CYP2D6 та CYP2C19 цитохрому P450 печінки, які характеризуються поліморфізмом у популяції. CYP3A4, CYP1A2 та CYP2C9 – інші ізоензими, залучені у метаболізм амітриптиліну.

Інгібітори CYP2D6: ізоензим CYP2D6 може пригнічуватися багатьма лікарськими засобами, наприклад нейролептиками, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, блокаторами β-адренорецепторів, а також протиаритмічними засобами. Прикладами сильних інгібіторів CYP2D6 є бупропіон, флуоксетин, пароксетин і хінідин. Ці препарати можуть призвести до істотного зменшення обміну речовин та значного підвищення концентрації TCA в плазмі. Слід контролювати рівень концентрації TCA в плазмі у разі введення TCA спільно з іншим препаратом, який, як відомо, є сильним інгібітором CYP2D6. Може знадобитися коригування дози амітриптиліну. Рекомендується бути обережними у разі одночасного застосування

амітриптиліну з дулоксетином, помірним інгібітором CYP2D6.

Інші інгібітори цитохрому P450: циметидин і метилфенідат, а також препарати блокаторів кальцієвих каналів (наприклад дилтіазем та верапаміл) можуть підвищувати рівні трициклічних антидепресантів у плазмі крові і відповідну токсичність.

Ізоферменти CYP3A4 та CYP1A2 метаболізують амітриптилін в меншій мірі. Проте флувоксамін (сильний інгібітор CYP1A2) збільшує концентрацію амітриптиліну в плазмі, і такої комбінації слід уникати. Клінічно значимі взаємодії можна очікувати при одночасному застосуванні амітриптиліну та сильних інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол та ритонавір.

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

Індуктори цитохрому P450: пероральні контрацептиви, рифампіцин, фенітоїн, барбітурати, карбамазепін та препарати звіробою (*Hypericum perforatum*) можуть посилювати метаболізм і, отже, зумовлювати зниження вмісту трициклічних антидепресантів у плазмі крові і зменшення антидепресантного ефекту.

У присутності етанолу вільні плазмові концентрації амітриптиліну і концентрації нортриптиліну були збільшені.

Концентрацію амітриптиліну у плазмі можна збільшити за допомогою вальпроату натрію і вальпроміду.

Особливості застосування.

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

Повідомляють про випадки подовження інтервалу QT та аритмії в післяопераційний період. З обережністю застосовувати пацієнтам зі значною брадикардією, пацієнтам з декомпенсованою серцевою недостатністю або пацієнтам, які одночасно приймають препарати, що подовжують QT. Електролітичні розлади (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія), як відомо, є факторами, що підвищують проаритмічний ризик.

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

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.

Лікарський засіб слід призначати з обережністю хворим із судомними розладами, затримкою сечі, гіпертрофією передміхурової залози, гіпертиреозом, при наявності параноїдних симптомів, а також тяжких захворювань печінки або серцево-судинної системи, *pylorus stenosis* та *paralytic ileus*.

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

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком появи суїцидальних думок, самопошкодження, суїциду (та пов'язаних з ним подій). Такий ризик може існувати аж до досягнення стійкої ремісії. Оскільки поліпшення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або довше, пацієнти повинні бути під пильним контролем, поки таке поліпшення не відбудеться. 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 перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів за участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Уважний нагляд за пацієнтами, зокрема за тими, хто має високий ризик суїцидальної поведінки, повинен супроводжувати терапію препаратом, особливо на початку лікування та після зміни дози. Пацієнти (і ті, хто за ними доглядає) 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.

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

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

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

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

Амітриптилін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають СІЗЗС.

Нічний енурез

ЕКГ потрібно провести до початку терапії амітриптиліном, щоб виключити синдром подовження інтервалу QT.

Амітриптилін, що застосовується при енурезі, не повинен поєднуватися з антихолінергічним препаратом.

Суїцидальні думки та поведінка також можуть розвиватися під час раннього лікування

антидепресантами інших розладів, крім депресії. Тому слід дотримуватися тих самих застережних заходів при лікуванні як хворих на депресію, так і хворих на енурез.

Допоміжні речовини: таблетки препарату містять у своєму складі лактози моногідрат. Хворим на рідкісні спадкові порушення у вигляді чутливості до галактози, недостатності лактази або ж мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Лікарський засіб містить кармоїзин (E 122), який може спричиняти алергічні реакції.

Діти

Довгострокові дані з безпеки стосовно росту, статевого дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку дітей та підлітків відсутні.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існують обмежені клінічні дані щодо застосування амітриптиліну під час вагітності.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Амітриптилін не рекомендується призначати у період вагітності, якщо це не є вкрай необхідним. Застосування можливе лише після ретельного вивчення співвідношення ризику/користі.

У разі тривалого прийому та застосування на останніх тижнях вагітності можуть виникати симптоми абстиненції новонароджених, що може супроводжуватись дратівливістю, гіпертонією, тремором, нерегулярним диханням, розладом пиття і гучним плачем та, можливо, антихолінергічними симптоми (утримання сечі, запор).

Годування груддю

Амітриптилін та його метаболіти виділяються в грудне молоко (0,6–1 % дози матері).

Ризик для немовлят не може бути виключений. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування цим лікарським засобом має бути прийняте з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та переваги лікування для жінки.

Фертильність

Амітриптилін знижував частоту настання вагітності у щурів.

Немає даних про вплив амітриптиліну на фертильність людини.

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

Амітриптилін є седативним лікарським засобом. У пацієнта, який отримує психотропний препарат, можна очікувати порушення загальної уваги і здатності до зосередження, що

зумовлює небезпеку та заборону керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами. Ці побічні ефекти можуть бути посилені при одночасному вживанні алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад.

Лікування слід розпочинати із застосування низьких доз і поступово їх підвищувати при ретельному спостереженні за клінічним ефектом та ознаками чутливості до лікарського засобу. Дози понад 150 мг на добу (до 225 мг на добу, а інколи – до 300 мг на добу) слід застосовувати в умовах стаціонару.

Дорослі

Спочатку 25 мг 2 рази на добу (50 мг на добу) з поступовим підвищенням при необхідності на 25 мг кожного другого дня до 150 мг на добу (зрідка до 225–300 мг на добу в умовах стаціонару).

Підтримуюча доза відповідає найнижчій ефективній дозі.

Пацієнти віком від 65 років та пацієнти з хворобою серцево-судинної системи

Спочатку 25 мг на добу. Добову дозу можна підвищити до 100–150 мг на добу, розділивши на два прийоми залежно від індивідуальної реакції пацієнта та переносимості. Дози вище 100 мг слід застосовувати з обережністю. Підтримуюча доза відповідає найнижчій ефективній дозі.

Діти

Не слід застосовувати амітриптилін для лікування великого депресивного розладу у дітей та підлітків (віком до 18 років), оскільки безпечність та ефективність застосування препарату у цій віковій категорії пацієнтів не встановлені.

Тривалість терапії

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

Нейропатичні болі, профілактичне лікування хронічного головного болю напруги та профілактичне лікування мігрені у дорослих

Дозу титрують індивідуально для кожного пацієнта, щоб забезпечити адекватну аналгезію та переносимість побічних реакцій на препарат. Зазвичай найменшу ефективну дозу слід застосовувати протягом найкоротшого терміну, необхідного для лікування симптомів.

Дорослі.

Рекомендовані дози – 25–75 мг на добу, увечері. Дози вище 100 мг слід застосовувати з обережністю. Початкова доза становить 25 мг, яку приймають ввечері. Дозу можна

збільшувати на 25 мг кожні 3–7 днів, за умови нормальної переносимості.

Дозу можна приймати один раз на день або розділити на два прийоми. Разова доза вище 75 мг не рекомендується.

Хворі літнього віку (понад 65 років) та пацієнти з кардіоваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза – 25 мг увечері. Дози вище 75 мг слід застосовувати з обережністю. Дозу можна збільшити залежно від індивідуальної реакції пацієнта та переносимості.

Діти

Не слід застосовувати амітриптилін для лікування нейропатичних болів, профілактичного лікування хронічного головного болю напруги та мігрені дітям та підліткам (віком до 18 років), оскільки безпечність та ефективність застосування препарату у цій віковій категорії пацієнтів не встановлені.

Тривалість лікування

Нейропатичний біль

Лікування симптоматичне, тому його слід продовжувати протягом відповідного періоду часу. У багатьох хворих терапія може тривати кілька років. Рекомендується регулярний контроль необхідності продовження лікування.

Профілактичне лікування хронічного головного болю напруги та профілактичне лікування мігрені у дорослих

Лікування слід продовжувати протягом певного періоду часу. Рекомендується регулярний контроль необхідності продовження лікування.

Нічний енурез.

Діти віком від 11 років

Рекомендована доза: 25–50 мг на добу за 1–1,5 години до сну. Дозу слід збільшувати поступово. До початку терапії амітриптиліном для виключення синдрому подовження інтервалу QT потрібно зробити ЕКГ.

Тривалість лікування

Максимальний період курсу лікування не повинен перевищувати 3 місяці. Якщо необхідний повторний курс лікування амітриптиліном, медичний огляд слід проводити кожні 3 місяці. При припиненні лікування дозу амітриптиліну слід знижувати поступово.

Порушення функцій нирок

Пацієнтам з порушенням функцій нирок амітриптилін можна призначати у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки

Рекомендується обережний підбір дози і, якщо можливо, визначення вмісту препарату у сироватці крові.

Інгібітори цитохрому P450 CYP2D6

Залежно від індивідуальної реакції пацієнта можна розглянути питання про зниження дози амітриптиліну у разі одночасного застосування сильного інгібітора CYP2D6 (наприклад бупропіну, кінідину, флуоксетину, пароксетину).

Відомі повільні метаболізатори CYP2D6 або CYP2C19

Пацієнти з відомим повільним метаболізмом CYP2D6 або CYP2C19 можуть мати підвищену концентрацію в плазмі крові амітриптиліну та його активного метаболіту нортриптиліну. Можливе зниження на 50% рекомендованої початкової дози.

Метод застосування

Препарат приймають перорально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи і запиваючи водою.

Припинення лікування

У разі припинення лікування слід протягом кількох тижнів поступово зменшувати дозу препарату.

Діти.

Лікування нічного енурезу у дітей віком від 11 років можливе за умови відсутності органічної патології, включаючи *spina bifida,* та супутніх захворювань, а також у разі відсутності відповіді на немедикаментозне і медикаментозне лікування, зокрема, спазмолітичними препаратами та препаратами вазопресину.

Цей лікарський засіб повинен призначати лише лікар, який має досвід лікування стійкого енурезу.

Передозування.

Симптоми

Симптоматика може з’явитися поволі і замасковано, однак часом різко та раптово. У перші часи спостерігається сонливість або ж збудження та галюцинації.

Антихолінергічні симптоми проявляються мідріазом, тахікардією, затримкою сечі, сухістю слизових оболонок та пригніченням моторики кишечнику. Можливі судоми, пропасниця, раптовий розвиток пригнічення ЦНС. Зниження свідомості прогресує до стану коми із пригніченням дихальної функції.

Інтоксикація у дітей

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.

Синдром Бругада

З боку серцево-судинної системи: 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 із тяжкістю токсичності після гострого перевищення дози. Розвивається серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок. Наростає метаболічний ацидоз, гіпокаліємія. Після пробудження знову можливі сплутаність свідомості, тривожне збудження, галюцинації та атаксія. Постмаркетингові дослідження та публікації містять дані про випадки демаскування синдрому Бругада та моделі ЕКГ Бругада при передозуванні амітриптиліну.

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

Ефекти при передозуванні посилюються при одночасному прийомі з алкоголем та іншими психотропними речовинами. Існує значна індивідуальна мінливість у відповіді на передозування. Діти особливо чутливі до кардіотоксичності, судом та гіпонатріємії.

Лікування

Пацієнтів слід госпіталізувати (у відділення інтенсивної терапії) та проводити ретельний моніторинг стану навіть за умов очевидно нетяжкого випадку. Лікування носить симптоматичний і підтримуючий характер.

Показані зондове випорожнення шлунка і лаваж, навіть у пізній термін після перорального прийому, а також активоване вугілля. Обов'язковим є ретельний моніторинг стану навіть за умов очевидно не тяжкого випадку. Оцінювати стан свідомості, характер пульсу, величину артеріального тиску та функцію дихання; через невеликі проміжки часу проводити визначення вмісту електролітів і газів крові. Прохідність дихальних шляхів забезпечувати при необхідності шляхом інтубації. Загалом рекомендується проведення лікування із застосуванням примусової вентиляції легень для запобігання можливій зупинці дихання. Безперервний ЕКГ-моніторинг слід проводити протягом 3–5 діб. При розширенні інтервалу QRS, серцевій недостатності та при шлуночкових аритміях може бути ефективним зміна pH крові у лужний бік (призначення розчину бікарбонату або проведення гіпервентиляції) і швидким введенням гіпертонічного розчину натрію хлориду (100–200 ммоль Na). При шлуночкових аритміях можливе застосування традиційних антиаритмічних засобів, наприклад 50–100 мг лідокаїну (1–1,5 мг/кг) внутрішньовенно з подальшою інфузією зі швидкістю 1–3 мг/хв.

У разі необхідності застосовувати кардіостимуляцію та дефібриляцію. Циркуляторну недостатність корегувати за допомогою плазмозамінників, а у тяжких випадках – шляхом інфузії добутаміну (спочатку зі швидкістю 2–3 мкг/кг/хв) зі збільшенням дози залежно від ефекту. Збудження та судоми можуть бути припинені за допомогою діазепаму.

Оскільки передозування часто навмисне, під час періоду ремісії пацієнти можуть спробувати вчинити самогубство в інший спосіб. Спостерігалися випадки смерті від навмисного або випадкового передозування, які відбулись при застосуванні лікарських засобів цього класу.

Побічні реакції.

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

Перелік побічних реакцій наведено нижче згідно з класами систем органів за класифікацією MedDRA та частотою виникнення, а саме: дуже часто (> 1/10); часто (> 1/100, < 1/10); нечасто (> 1/1000, < 1/100); рідкісні (> 1/10000, < 1/1000); дуже рідкісні (< 1/10000), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Класи систем органів за MedDRA	**Частота**	**Прояви**
З боку крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія
З боку обміну речовин та харчування	Рідкісні	Знижений апетит
	Невідомо	Анорексія, підвищення або зниження рівня цукру в крові
Порушення психіки	Дуже часто	Агресивність
	Часто	Стан сплутаності свідомості, зниження лібідо, ажитація
	Нечасто	Гіпоманія, манія, тривожний стан, безсоння, страшні сновидіння
	Рідкісні	Делірій (у хворих літнього віку), галюцинації, суїцидальні думки або поведінка*
	Невідомо	Параноя
З боку нервової системи	Дуже часто	Сонливість, тремор, запаморочення, головний біль, в'ялість, розлади мовлення (дизартрія)
	Часто	Розлади уваги, дисгевзія, парестезії, атаксія
	Нечасто	Судоми
	Дуже рідкісні	Акатизія, полінейропатія
	Невідомо	Екстрапірамідний розлад
З боку органів зору	Дуже часто	Розлади акомодації
	Часто	Мідріаз
	Дуже рідкісні	Гострий напад глаукоми
	Невідомо	Сухість очей
З боку органів слуху і лабіринтні порушення	Нечасто	Шум у вухах
З боку серця	Дуже часто	Посилене серцебиття, тахікардія
	Часто	Атріовентрикулярні блокади, блокади ніжок пучка Гіса
	Нечасто	Стан колапсу, посилення серцевої недостатності
	Рідкісні	Аритмія
	Дуже рідкісні	Кардіоміопатія, torsades de pointes
	Невідомо	Міокардит, спричинений гіперчутливістю до лікарських засобів
З боку судин	Дуже часто	Ортостатична гіпотензія
	Нечасто	Артеріальна гіпертензія
	Невідомо	Гіпертермія

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Закладеність носа
	Дуже рідкісні	Алергічні запалення легеневих альвеол і легеневої тканини (альвеоліт, синдром Леффлера)
З боку шлунково-кишкового тракту	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
	Нечасто	Печінкова недостатність (наприклад холестатична хвороба печінки)
	Невідомо	Гепатит
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Гіпергідроз
	Нечасто	Висипання, уртикарії, набряк обличчя
	Рідкісні	Алопеція, реакції фотосенсибілізації
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Порушення сечовипускання
	Нечасто	Затримка сечі
З боку статевих органів та молочних залоз	Часто	Еректильна дисфункція
	Нечасто	Галакторея
	Рідкісні	Гінекомастія
Загальні розлади	Часто	Втома, відчуття спраги
	Рідкісні	Піректсія
Інші прояви	Дуже часто	Збільшення маси тіла
	Часто	Аномальна кардіограма, інтервал QT на кардіограмі подовжений, комплекс QRS на кардіограмі подовжений, гіпонатріємія
	Нечасто	Збільшення інтраокулярного тиску
	Рідкісні	Зменшення маси тіла, дисфункція печінки, підвищення лужної фосфатази в крові, підвищення рівня трансаміназ

* 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 трициклічні антидепресанти (ТЦА). Механізм розвитку цього ризику невідомий.

<u>Звітування про підозрювану побічну реакцію</u>

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після державної реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу проводити постійний моніторинг користі та ризику застосування лікарського засобу.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 5 блістерів у пачці з картону.

По 10 таблеток у блістері. По 100 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.