П N012536/01 от 16.05.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Внешний МЗ №4226318)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Амитриптилин Никомед

Регистрационный номер: П N012536/01

Торговое наименование: Амитриптилин Никомед

Международное непатентованное наименование: амитриптилин

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг

Одна таблетка содержит:

Ядро:

Действующее вещество:

Амитриптилина гидрохлорид 11,3 мг в пересчете на амитриптилин 10 мг.

Вспомогательные вещества: магния стеарат 0,25 мг, повидон К30 0,83 мг, тальк 2,25 мг, целлюлоза микрокристаллическая 9,5 мг, крахмал картофельный 28,2 мг, лактозы моногидрат 27,0 мг.

Пленочная оболочка: пропиленгликоль около 0,2 мг, титана диоксид около 0,8 мг, гипромеллоза около 1,2 мг, тальк около 0,8 мг.

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 25 мг

Одна таблетка содержит:

Ядро:

Действующее вещество:

Амитриптилина гидрохлорид 28,3 мг в пересчете на амитриптилин 25 мг.

Вспомогательные вещества: магния стеарат 0,5 мг, повидон К30 0,6 мг, тальк 4,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 18,0 мг, крахмал картофельный 38,0 мг, лактозы моногидрат 40,2 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Пленочная оболочка: пропиленгликоль около 0,3 мг, титана диоксид около 0,9 мг, гипромеллоза около 1,4 мг, тальк около 0,9 мг.

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант.

Код АТХ: N06AA09

Фармакологические свойства

Амитриптилин - трициклический антидепрессант из группы неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов. Обладает сильным тимоаналептическим и седативным действием.

Фармакодинамика

Механизм антидепрессивного действия амитриптилина связан с повышением содержания норадреналина и серотонина в синаптической щели в центральной нервной системе (ЦНС). Накопление этих нейромедиаторов происходит в результате ингибирования обратного их захвата мембранами пресинаптических нейронов.

Амитриптилин является блокатором М1- и М2-мускариновых холинорецепторов, Н1-гистаминовых рецепторов и α_1-адренорецепторов. В соответствии с так называемой моноаминовой гипотезой, существует корреляция между эмоциональным тонусом и функцией нейромедиаторов в синапсах головного мозга.

Четкая корреляция между концентрацией амитриптилина в плазме крови и клиническим эффектом не показана, но оптимальный клинический эффект, по-видимому, достигается при концентрациях в диапазоне 100-260 мкг/л.

Клиническое ослабление депрессии достигается позже, чем достигается равновесная концентрация в плазме крови, через 2-6 недели лечения.

Кроме того, амитриптилин оказывает хинидин-подобное действие на иннервацию сердца.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема амитриптилин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) достигается в течение 2-6 часов после приема, а равновесная концентрация достигается примерно через 1 неделю. Концентрация амитриптилина в плазме крови разных

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

пациентов существенно различается. Биодоступность амитриптилина составляет около 50 %. Период полувыведения амитриптилина в равновесном состоянии составляет 9-46 часов, а его активного метаболита, нортриптилина, – 18-95 часов.

Распределение

Амитриптилин в значительной степени (на 95%) связывается с белками плазмы крови. Объем распределения равен примерно 1085 л/кг. И амитриптилин, и нортриптилин проникают через плаценту и выводятся с грудным молоком.

Метаболизм

Амитриптилин метаболизируется в печени и в значительной степени (около 50%) подвергается метаболизму при первом прохождении через печень. При этом амитриптилин подвергается N-деметилированию цитохромом Р450 с образованием активного метаболита – нортриптилина. И амитриптилин, и нортриптилин также подвергаются в печени гидроксилированию. N-окси- и 10-гидроксиметаболит амитриптилина и 10-гидроксинортриптилин тоже активны. И амитриптилин, и нортриптилин конъюгируются с глюкуроновой кислотой, и эти конъюгаты неактивны. Основным фактором, определяющим почечный клиренс, и, соответственно, концентрацию в плазме крови, является скорость гидроксилирования. У небольшой доли людей наблюдается генетически обусловленное замедленное гидроксилирование.

Выведение

Выводится амитриптилин преимущественно почками и через кишечник в виде метаболитов. Только небольшая часть принятой дозы амитриптилина выводится через почки в неизмененном виде.

Пожилые пациенты

У некоторых пожилых пациентов может отмечаться увеличение периода полувыведения ($T_{1/2}$) и уменьшение клиренса амитриптилина в следствие снижения скорости метаболизма. См. «Пожилые» в разделе «Способ применения и дозы».

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени $T_{1/2}$ амитриптилина и нортриптилина увеличены. См. «*Нарушение функции печени*» в разделе «Способ применения и дозы».

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек выведение метаболитов амитриптилина и нортриптилина замедлено, хотя метаболизм как таковой не изменяется. Из-за связывания с белками крови амитриптилин не удаляется из плазмы путем диализа. См. «*Нарушение функции почек*» в разделе «Способ применения и дозы».

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Показания к применению

Эндогенные депрессии и другие депрессивные расстройства.

Противопоказания

- гиперчувствительность к компонентам препарата;
- непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и в течение 2-х недель после их отмены;
- инфаркт миокарда (острый и восстановительный периоды);
- нарушения атриовентикулярной и внутрижелудочковой проводимости (блокады любой степени);
- аритмии;
- застойная сердечная недостаточность;
- брадикардия, врожденный синдром удлиненного QT, а также одновременное применение с препаратами, приводящими к удлинению интервала QT;
- гипокалиемия;
- тяжелая печеночная недостаточность;
- острая алкогольная интоксикация;
- острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психотропными препаратами;
- закрытоугольная глаукома;
- гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи;
- делириозные расстройства;- пилоростеноз, паралитическая непроходимость кишечника;
- период грудного вскармливания;
- дети до 18 лет.

С осторожностью:

Заболевания сердечно-сосудистой системы (стенокардия, артериальная гипертензия), заболевания крови, повышенное внутриглазное давление, плоская передняя камера глаза и острый угол камеры глаза, задержка мочи, гиперплазия предстательной железы без задержки мочи, пациенты с судорожными состояниями, гипотония мочевого пузыря, гипертиреоз, биполярное расстройство, шизофрения, эпилепсия (амитриптилин снижает судорожный порог), нарушения функции печени или почек, хронический алкоголизм, одновременный прием с антипсихолитическими и снотворными средствами, пожилой возраст.

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования на животных продемонстрировали побочное действие в дозах, в несколько раз превышающих стандартную дозу для человека.

Клинический опыт применения амитриптилина во время беременности ограничен.

Безопасность применения амитриптилина во время беременности не установлена. Амитриптилин не рекомендуется применять во время беременности, особенно в первом и третьем триместрах, за исключением, если предполагаемая польза для матери перевешивает потенциальный риск для плода.

Если препарат применяется беременными, необходимо предупредить о высоком риске такого приема для плода, особенно в III триместре беременности. Применение высоких доз трициклических антидепрессантов в III триместре беременности может привести к неврологическим расстройствам у новорожденного. Зарегистрированы случаи сонливости у новорожденных, чьи матери применяли нортриптилин (метаболит амитриптилина) во время беременности, отмечены случаи задержки мочи.

Грудное вскармливание

При применении амитриптилина грудное вскармливание следует прекратить. Амитриптилин проникает в грудное молоко. Отношение концентраций грудное молоко/плазма составляет 0,4-1,5 у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Могут возникать нежелательные реакции.

Способ применения и дозы

Назначают внутрь, не разжевывая (сразу после еды).

Взрослые

Начальная суточная доза составляет 25-50 мг, разделенная на два приема, либо в виде однократного приема перед сном. При необходимости суточная доза может быть постепенно увеличена до 200 мг.

Общий курс лечения обычно 6 месяцев и более для предотвращения рецидива.

Пожилые

Пожилые люди более чувствительны к м-холиноблокирующим нежелательным эффектам амитриптилина. Поэтому для них рекомендуемая начальная доза составляет 25-30 мг/сут., обычно 1 раз в сутки (на ночь). Дальнейшее повышение дозы следует проводить постепенно, через день, достигая при необходимости дозы 50-100 мг/сут., до достижения ответной реакции (эффекта). Необходимо проведение дополнительного обследования перед назначением повторного курса лечения.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Нарушение функции почек

При наличии нарушений функций почек препарат можно применять в обычной дозе.

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью доза амитриптилина должна быть уменьшена.

Длительность лечения

Антидепрессивное действие обычно проявляется через 2-4 недели. Лечение антидепрессантами является симптоматическим, и поэтому должно быть достаточно длительным, обычно в течение 6 месяцев и более для предотвращения рецидива депрессии.

Отмена

Препарат следует отменять постепенно во избежание развития синдрома «отмены», таких как головная боль, нарушения сна, раздражительность и общее плохое самочувствие. Эти симптомы не являются признаком зависимости от препарата.

Амитриптилина гидрохлорид не обладает известным потенциалом для злоупотребления или возникновения зависимости.

Побочное действие

Более 50% пациентов, получающих препарат Амитриптилин Никомед, могут иметь одну или несколько указанных ниже нежелательных реакций. Амитриптилин может вызывать нежелательные реакции, подобные тем, что вызывают другие трициклические антидепрессанты.

Некоторые из указанных ниже нежелательных реакций, например, головная боль, тремор, снижение концентрации внимания, запор и снижение полового влечения, могут также являться симптомами депрессии, и они обычно исчезают при ослаблении депрессии.

Частота возникновения нежелательных реакций указана как: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000); очень редко (<1/10 000).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: угнетение функций костного мозга, агранулоцитоз, лейкопения, эозинофилия, тромбоцитопения

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: сердцебиение и тахикардия

Часто: аритмия (включая нарушения проводимости, удлинение интервала QT), АВ-блокада, блокада проводимости по ножкам пучка Гиса

Редко: инфаркт миокарда

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: ортостатическая гипертензия

Часто: гипотензия

Нечасто: повышение АД

Частота неизвестна: гипертензия

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: седативное действие (вялость, склонность ко сну), тремор, головокружение, головная боль

Часто: снижение концентрации внимания, нарушение вкуса, парестезии, экстрапирамидные симптомы: атаксия, акатизия, паркинсонизм, дистонические реакции, поздняя дискинезия, замедленность речи

Нечасто: судороги

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: задержка мочеиспускания

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: гипергидроз

Нечасто: сыпь, кожные васкулиты, крапивница

Редко: фоточувствительность, алопеция

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: снижение остроты зрения, нарушение аккомодации (в процессе лечения могут потребоваться очки для чтения)

Часто: мидриаз

Нечасто: повышение внутриглазного давления

Редко: потеря способности к аккомодации, усугубление узкоугольной глаукомы

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Нечасто: шум в ушах

Нарушения психики:

Очень часто: спутанность сознания (спутанность сознания у пожилых пациентов характеризуется беспокойством, нарушением сна, затруднением запоминания, психомоторным возбуждением, беспорядочностью мыслей, бредом), дезориентация

Часто: снижение концентрации внимания

Нечасто: когнитивные нарушения, маниакальный синдром, гипомания, мания, чувство страха, тревога, бессонница, ночные кошмары

Редко: агрессивность, делирий (у лиц пожилого возраста), галлюцинации

Очень редко: суицидальные мысли, суицидальное поведение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: сухость во рту, запор, тошнота

Часто: рецессия десен, воспаление ротовой полости, кариес зубов, ощущение жжения во рту

Нечасто: диарея, рвота, отек языка

Редко: паралитическая кишечная непроходимость, опухание околоушной железы

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Редко: холестатическая желтуха, нарушение функции печени, гепатит

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: слабость

Нечасто: отек лица

Редко: повышение температуры тела

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: увеличение массы тела, усиление аппетита

Редко: снижение аппетита

Очень редко: синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Очень часто: ослабление или увеличение полового влечения

Часто: у мужчин - импотенция, нарушение эрекции

Редко: у мужчин – задержка эякуляции, гинекомастия; у женщин - галакторея, задержка оргазма, потеря способности к достижению оргазма

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Часто: изменение ЭКГ, удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS

Редко: отклонение от нормы печеночных проб, повышение активности щелочной фосфатазы, трансаминаз

Эффекты отмены

Внезапное прекращение лечения после длительного приема может вызвать тошноту, головную боль и недомогание.

Постепенная отмена препарата была ассоциирована с такими транзиторными симптомами как раздражительность, возбуждение и нарушения сновидений и сна в течение первых двух недель снижения дозы.

Редко отдельные случаи маниакального состояния или гипомании возникали в течение 2-7 дней после прекращения длительного лечения трициклическими антидепрессантами.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Передозировка

Признаки и симптомы

Симптомы передозировки амитриптилина могут развиваться медленно или возникать внезапно. В первые два часа наблюдается сонливость или психомоторное возбуждение, галлюцинации и симптомы, связанные с холиноблокирующим действием препарата: мидриаз, тахикардия, задержка мочи, сухость слизистых оболочек, ослабление моторики кишечника, судороги, повышение температуры тела. В дальнейшем возможно резкое угнетение функций центральной нервной системы, нарушение сознания, прогрессирующее до комы, и дыхательная недостаточность.

Сердечные симптомы: аритмия (желудочковая тахиаритмия, трепетание и фибрилляция желудочков). На ЭКГ характерными изменениями являются удлинение интервала PR, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, уплощение или инвертирование зубца Т, депрессия сегмента ST и разная степень блокады внутрисердечной проводимости, которая может вызвать остановку сердца. Может развиться сердечная недостаточность, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, метаболический ацидоз, гипокалиемия и гипонатриемия, спутанность сознания, тревожное возбуждение, галлюцинации и атаксия. В рамках пострегистрационного надзора и в литературе сообщалось о случаях выявления синдрома Бругада и ЭКГ-паттернов синдрома Бругада (ЭПБ) при передозировке амитриптилином.

Влияние на центральную нервную систему (ЦНС): угнетение функций ЦНС, сильная тяга ко сну, судороги, кома.

Влияние на дыхательную систему: дыхательная недостаточность.

Влияние на психическую сферу: психомоторное возбуждение, галлюцинации.

Влияние на сосудистую систему: гипотензия.

М-холиноблокирующие эффекты: сухость во рту, нарушение аккомодации, задержка мочеиспускания, мышечные судороги.

Лечение:

Лечение – симптоматическое и поддерживающее.

Прекращение терапии амитриптилином, промывание желудка, даже если прошло некоторое время после приема препарата, прием активированного угля. Даже в кажущихся неосложненных случаях следует тщательно наблюдать за больным. Следует контролировать уровень сознания, частоту сердечных сокращений, величину АД и частоту дыхания. Следует часто проверять уровень электролитов и газов в крови. Для предотвращения остановки дыхания необходимо обеспечить проходимость дыхательных путей и проведение искусственной вентиляции легких. Контроль ЭКГ необходимо

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

продолжать в течение 3-5 дней. При расширении комплекса QRS, сердечной недостаточности и желудочковых аритмиях может быть эффективным сдвиг pH крови в щелочную сторону (назначение раствора бикарбоната натрия или проведение гипервентиляции) с быстрым введением гипертонического раствора хлорида натрия (100 - 200 ммоль Na^+). При желудочковых аритмиях возможно применение традиционных противоаритмических средств, например, 50-100 мг лидокаина (1-1,5 мг/кг) внутривенно с дальнейшей инфузией со скоростью 1-3 мг/мин.

При необходимости применяют кардиоверсию и дефибрилляцию. Циркуляторную недостаточность корректируют с помощью плазмозамещающих растворов, а в тяжелых случаях проводят инфузию добутамина (вначале - 2-3 мкг/кг/мин с дальнейшим повышением дозы в зависимости от эффекта). Возбуждение и судороги могут быть купированы диазепамом.

При метаболическом ацидозе следует начинать стандартную терапию.

Диализ неэффективен, т.к. концентрация амитриптилина в крови низкая.

Реакции на передозировку у разных больных существенно различаются.

У взрослых умеренная или выраженная интоксикация развивается при приеме амитриптилина в дозе более 500 мг, при приеме дозы около 1000 мг возможен летальный исход.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амитриптилин потенцирует угнетение ЦНС следующими препаратами: нейролептиками, седативными и снотворными средствами, противосудорожными препаратами, центральными и наркотическими анальгетиками, средствами для общей анестезии, алкоголем.

Трициклические антидепрессанты, включая амитриптилин, метаболизируются изоферментом CYP2D6 печеночного цитохрома P450. Этот изофермент у человека имеет несколько изоформ.

Изофермент CYP2D6 может ингибироваться разными психотропными препаратами, например, нейролептиками, ингибиторами обратного захвата серотонина (кроме циталопрама – очень слабого ингибитора), β-адреноблокаторами и антиаритмическими препаратами последнего поколения (прокаинамид, фенитоин, пропафенон, эсмолол амиодарон).

Эти препараты могут угнетать метаболизм трициклических антидепрессантов и значительно повышать их концентрацию в плазме крови. Кроме того, в метаболизме амитриптилина участвуют изоферменты CYP2C19 и CYP3A.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Противопоказанные комбинации:

Противопоказано применение амитриптилина совместно с ингибиторами МАО из-за риска развития серотонинового синдрома, включающего миоклонус, спазмы при возбуждении, делирий и кому.

Применение амитриптилина можно начинать через 2 недели после отмены необратимого, неселективного ингибитора МАО и через сутки после отмены обратимого ингибитора моклобемида.

Применение ингибиторов МАО можно начинать через 2 недели после отмены амитриптилина. В любом случае, и ингибитор МАО, и амитриптилин следует начинать применять с малых доз, постепенно повышая их в зависимости от эффекта.

Не рекомендуемые комбинации

Симпатомиметики: амитриптилин усиливает действие на сердечно-сосудистую систему адреналина, эфедрина, изопреналина, норадреналина, дофамина и фенилэфедрина, применяемых, например, для местной или общей анестезии или в виде капель в нос.

Адреноблокаторы: при одновременном применении амитриптилина с клонидином и метилдопой возможно ослабление гипотензивного эффекта последних.

М-холиноблокаторы: амитриптилин может усиливать действие таких препаратов (например, производных фенотиазина, противопаркинсонических средств, блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов, атропина, биперидена) на органы зрения, центральную нервную систему, кишечник и мочевой пузырь.

Следует избегать одновременного применения этих препаратов из-за риска развития, в том числе, кишечной непроходимости и сильного повышения температуры тела.

Препараты, способные удлинять интервал QT, в том числе антиаритмические препараты (например, хинидин), блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов (например, терфенадин), некоторые нейролептики (особенно пимозид и сертиндол), анестетики (изофлуран, дроперидол), хлоралгидрат и соталол. Эти препараты при их применении совместно с амитриптилином могут повышать риск развития желудочковой аритмии.

Противогрибковые препараты, например, флуконазол и тербинафин, повышают концентрацию амитриптилина в сыворотке крови и усиливают связанную с этим токсичность. Возможны случаи обмороков и фибрилляция и трепетания желудочков.

Соли лития (лития карбонат)

Соли лития взаимодействуют с амитриптилином по неизвестному механизму; это взаимодействие может усиливать токсичность лития: тремор, тонико-клонические судороги, затруднение запоминания, рассогласованное мышление, галлюцинации, злокачественный нейролептический синдром.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Комбинации, требующие осторожности

Средства, угнетающие ЦНС: амитриптилин может усиливать торможение функций ЦНС, вызываемое другими психодепрессантами, например, алкоголем, снотворными, седативными препаратами и сильными анальгетиками.

Барбитураты и другие индукторы микросомальных ферментов печени - индукторы ферментов, например, рифампицин и карбамазепин, могут усиливать метаболизм амитриптилина и снижать его концентрацию в плазме крови с соответствующим ослаблением антидепрессантного действия.

Циметидин, метилфенидат и блокаторы «медленных» кальциевых каналов повышают концентрацию амитриптилина в плазме крови, что может сопровождаться усилением токсичности.

Амитриптилин и нейролептики могут взаимно угнетать метаболизм друг друга. Это может приводить к снижению судорожного порога и развитию судорог. При совместном применении может требоваться коррекция дозы этих препаратов.

Следует избегать одновременного применения амитриптилина, нейролептиков и снотворных средств (дроперидола). При совместном приеме следует проявлять крайнюю осторожность.

Сукральфат ослабляет всасывание амитриптилина и может ослаблять антидепрессантное действие.

При одновременном применении натрия вальпроата или натрия вальпромида, являющихся производными вальпроевой кислоты, уменьшается клиренс амитриптилина из плазмы крови, что может приводить к повышению концентрации амитриптилина и его метаболита – нортриптилина. При совместном применении амитриптилина и натрия вальпроата или натрия вальпромида, являющихся производными вальпроевой кислоты, следует контролировать концентрации амитриптилина и нортриптилина в сыворотке крови. Может потребоваться снижение дозы амитриптилина.

При применении амитриптилина совместно с фенитоином метаболизм последнего угнетается, и повышается риск его токсического действия (атаксия, гиперрефлексия, нистагм, тремор). При начале применения амитриптилина у больных, получающих фенитоин, следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови из-за повышения риска угнетения его метаболизма. В то же время следует контролировать терапевтический эффект амитриптилина, так как может потребоваться повышение его дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Препараты зверобоя продырявленного уменьшают AUC_{0-12} часов и максимальную концентрацию амитриптилина в плазме крови примерно на 20% за счет активации печеночного метаболизма амитриптилина изоферментом CYP3A4.

Эта комбинация может применяться с коррекцией дозы амитриптилина в зависимости от результатов измерения его концентрации в плазме крови.

Альтретамин: совместное применение с амитриптилином увеличивает риск ортостатической гипотензии.

Анальгетики: назначение амитриптилина с нефопамом увеличивает риск побочных эффектов; комбинация с трамадолом увеличивает риск токсичности на ЦНС; усиление седативного эффекта при одновременном применении с анальгетиками из группы опиоидов.

Дисульфирам может подавлять метаболизм трициклических антидепрессантов. Был описан случай делирия у пациента, принимавшего одновременно амитриптилин и дисульфирам.

Диуретики: одновременный прием увеличивает риск ортостатической гипотензии.

Следует избегать совместного назначения с дофаминергическими противопаркинсоническими препаратами (энтакапон).

Усиление токсичности в отношении ЦНС описано при одновременном приеме с селегилином.

Миорелаксанты: совместное назначение усиливает миорелаксантный эффект (баклофен).

Нитраты: совместное назначение уменьшает эффективность сублингвальных форм (вследствие сухости во рту).

Эстрогены и прогестероны: оральные контрацептивы уменьшают антидепрессивный эффект; увеличивают плазменные концентрации трициклических антидепрессантов, увеличивая риск побочных эффектов.

Сибутрамин: совместное назначение увеличивает риск токсических эффектов на ЦНС.

Особые указания

Перед началом лечения необходим контроль артериального давления (АД) (у пациентов с пониженным или лабильным АД оно может снижаться еще в большей степени).

Необходима осторожность при резком переходе в вертикальное положение из положения "лежа" или "сидя".

Эпидемиологические исследования, которые в основном проводились у пациентов в возрасте 50 лет и старше, свидетельствуют о повышенном риске переломов костей при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

применении селективных ингибиторов захвата серотонина и трициклических антидепрессантов. Механизм действия, повышающий этот риск неизвестен.

В период лечения в отдельных случаях может развиваться агранулоцитоз или гипокалиемия, в связи с этим рекомендуется контроль периферической крови, особенно при повышении температуры тела, развитии гриппоподобных симптомов и тонзиллита; при длительной терапии - контроль функций сердечно-сосудистой системы (ССС) и печени. У пожилых пациентов и пациентов с заболеваниями ССС следует контролировать частоту сердечных сокращений, АД, электрокардиограмму (ЭКГ). На ЭКГ возможно появление клинически незначимых изменений (сглаживание зубца Т, депрессия сегмента S-T, расширение комплекса QRS).

Во время пострегистрационного наблюдения были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT и аритмии. Следует соблюдать осторожность у пациентов с выраженной брадикардией, некомпенсированной сердечной недостаточностью, а также у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут увеличивать интервал QT. Как известно, электролитные нарушения (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия), являются состояниями, которые могут повысить риск развития аритмий.

Необходимо соблюдать осторожность при применении амитриптилина у пациентов, получающих ингибиторы или индукторы цитохрома P450 3A4.

В период лечения в отдельных случаях могут развиваться мидриаз, тахикардия, задержка мочи, сухость слизистых оболочек, снижение моторной функции кишечника. Возможны судороги, повышение температуры тела. В дальнейшем возможно резкое угнетение функций центральной нервной системы, нарушение сознания, прогрессирующее до комы, и дыхательная недостаточность.

В период лечения следует исключить употребление алкогольсодержащих напитков.

Отменять амитриптилин следует постепенно, так как при внезапном прекращении приема после длительного лечения, особенно в высоких дозах, возможно развитие синдрома «отмены».

Вследствие м-холиноблокирующего действия амитриптилина возможен приступ повышения внутриглазного давления, а также возможно снижение слезоотделения и относительное увеличение количества слизи в составе слезной жидкости, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

Описан случай летальной аритмии, возникшей через 56 часов после передозировки амитриптилина.

У склонных к суицидам пациентов суицидальный риск сохраняется во время лечения до

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

значительного улучшения депрессивных симптомов. Так как эффект амитриптилина наступает через 2-4 недели, склонные к суицидам пациенты требуют тщательного наблюдения до улучшения состояния.

За пациентами, ранее имевшими суицидные явления или имевшими выраженные суицидные мысли, или пытавшимися совершить самоубийство до начала или во время лечения, требуется постоянный врачебный контроль. Хранение и выдача им лекарственных средств должна осуществляться доверенными лицами.

Амитриптилин (подобно другим антидепрессантам) может сам повышать частоту суицидов у лиц младше 24 лет, поэтому при назначении амитриптилина у молодых людей (младше 24 лет) следует соотнести риск суицида и пользу от их применения.

У пациентов с маниакально-депрессивным синдромом лечение амитриптилином может спровоцировать маниакальную фазу. При появлении маниакальных симптомов амитриптилин следует отменить.

У больных, получающих три/тетрациклические антидепрессанты, местные и общие анестетики, может быть повышен риск развития аритмии и падения артериального давления. По возможности, амитриптилин следует отменять перед проведением хирургических операций. В случае экстренных операций анестезиолог должен быть проинформирован о приеме амитриптилина.

Амитриптилин Никомед может влиять на эффект инсулина и изменение концентрации глюкозы после приема пищи. Это может потребовать коррекции гипогликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом. Состояние депрессии тоже может влиять на метаболизм глюкозы.

Одновременное применение других м-холиноблокаторов может усиливать м-холиноблокирующее действие амитриптилина.

Пациенты должны проинформировать своего стоматолога о приеме амитриптилина. Сухость во рту может приводить к изменению слизистой оболочки ротовой полости, воспалительным явлениям, ощущению жжения и кариесу зубов. Рекомендуется регулярно проходить обследование у стоматолога.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

В период лечения амитриптилином не рекомендовано управление транспортными средствами и движущимися механизмами.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой 10 мг и 25 мг.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

По 50 таблеток во флаконе из темного стекла, укупоренном навинчивающейся крышкой из полипропилена, под которой вмонтирована прокладка с кольцом для отрыва, обеспечивающая контроль первого вскрытия.

Один флакон вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Такеда Фарма А/С, Дания

Дюбендаль Алле 10,

2630 Тааструп, Дания

Takeda Pharma A/S, Denmark

Dybendal Alle 10,

2630 Taastrup, Denmark

Производитель

Такеда Фарма А/С, Дания

Апотекерштайн 9, 9500 Хобро, Дания

Takeda Pharma A/S, Denmark

Apotekerstien 9, 9500 Hobro, Denmark

Фасовщик/Упаковщик

Ацино Эстония ОУ, Эстония

Яама 55б, Пылва, Пылва округ 63308, Эстония

Acino Estonia OU, Estonia

Jaama 55b, Polva, Polva county 63308, Estonia

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 12.05.2023 № 8884
(Входящий МЗ №4226319)

Выпускающий контроль качества

Такеда Фарма АС, Эстония

Яама 55б, Пылва, Пылва округ 63308, Эстония

Takeda Pharma AS, Estonia

Jaama 55b, Polva, Polva county 63308, Estonia

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Такеда Фармасьютикалс»

119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1.

Тел.: +7 (495) 933-55-11;

Факс: +7 (495) 502-16-25;

Электронная почта: russia@takeda.com;

Адрес в интернете:www.takeda.com/ru-ru

Руководитель Отдела фармаконадзора, Россия, СНГ/УЛФ ЕАЭС
ООО «Такеда Фармасьютикалс» Марчук В. А.