ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
АМИТРИПТИЛИН– АКОС

Регистрационный номер _____

Торговое название препарата: АМИТРИПТИЛИН-АКОС

Международное непатентованное название: амитриптилин.

Лекарственная форма: раствор для внутримышечного введения

Состав на 1 мл:

Активное вещество: амитриптилина гидрохлорид (в пересчёте на амитриптилин) - 10 мг.

Вспомогательные вещества: декстрозы моногидрат (глюкозы моногидрат, глюкоза (С*ФармДекс)), натрия хлорид, бензетония хлорид (бензэтония хлорид), вода для инъекций.

Описание.
Прозрачный бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант
Код АТХ [N06AA09]

Фармакологическое действие
Фармакодинамика
Антидепрессивное средство (трициклический антидепрессант). Оказывает также некоторое анальгезирующее (центрального генеза), Н2-гистаминоблокирующее и антисеротониновое действие, способствует устранению ночного недержания мочи и снижает аппетит. Обладает сильным периферическим и центральным антихолинергическим действием, обусловленным высоким сродством к м-холинорецепторам; сильным седативным эффектом, связанным со сродством к Н1-гистаминовым рецепторам, и альфа-адреноблокирующим действием. Обладает свойствами антиаритмического лекарственного средства (ЛС) подгруппы Ia, подобно хинидину в терапевтических дозах замедляет желудочковую проводимость (при передозировке может вызывать тяжелую внутрижелудочковую блокаду).

Механизм антидепрессивного действия связан с увеличением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в центральной нервной системе (ЦНС) (снижение их обратного всасывания). Накопление этих нейромедиаторов происходит в результате ингибирования обратного их захвата мембранами пресинаптических нейронов. При длительном применении снижает функциональную активность бета-адренергических и серотониновых рецепторов головного мозга, нормализует адренергическую и серотонинергическую передачу, восстанавливает равновесие этих систем, нарушенное при депрессивных состояниях. При тревожно-депрессивных состояниях уменьшает тревогу, ажитацию и депрессивные проявления.

Механизм противоязвенного действия обусловлен способностью блокировать H_2-гистаминовые рецепторы в париетальных клетках желудка, а также оказывать седативное и м-холиноблокирующее действие (при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки ослабляет боль, способствует ускорению заживления язвы).

Эффективность при ночном недержании мочи обусловлена, по-видимому, антихолинергической активностью, приводящей к повышению способности мочевого пузыря к растяжению, прямой бета-адренергической стимуляцией, активностью альфа-адренергических агонистов, сопровождающейся повышением тонуса сфинктера, и центральной блокадой захвата серотонина.

Оказывает центральное анальгезирующее действие, которое, как полагают, может быть связано с изменениями концентрации моноаминов в ЦНС, особенно серотонина, и влиянием на эндогенные опиоидные системы.

Механизм действия при нервной булимии неясен (может быть сходным с таковым при депрессии). Показан отчетливый эффект препарата при булимии у больных как без депрессии, так и при ее наличии, при этом снижение булимии может отмечаться без сопутствующего ослабления самой депрессии.

При проведении общей анестезии снижает артериальное давление (АД) и температуру тела. Не ингибирует моноаминоксидазу (МАО).

Антидепрессивное действие развивается в течение 2-3 нед после начала применения.

Фармакокинетика

Абсорбция - высокая. Биодоступность амитриптилина при различных путях введения - 30-60 %, его активного метаболита - нортриптилина - 46-70 %. Связь с белками плазмы – 96 %. Максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) - 0.04-0.16 мкг/мл. Объем распределения - 5-10 л/кг. Терапевтические концентрации в крови для амитриптилина - 50-250 нг/мл, для нортриптилина - 50-150 нг/мл. Легко проходит (в т.ч. нортриптилин) через гистогематические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), плацентарный барьер, проникает в грудное молоко.

Метаболизируется в печени с участием ферментной системы CYP_{2C19}, CYP_{2D6}, обладает эффектом "первого прохождения" (путем деметилирования, гидроксилирования, N-окисления) с образованием активных метаболитов - нортриптилина, 10-гидроксиамитриптилина - и неактивных метаболитов. Выводится почками (главным образом в виде метаболитов) – 80 % за 2 нед и частично с каловыми массами. Период полувыведения из плазмы крови ($T_{1/2}$) амитриптилина - 10-26 ч, нортриптилина - 18-44 ч.

Показания к применению

Депрессии (особенно с тревогой, ажитацией и нарушениями сна, в т.ч. в детском возрасте, эндогенная, инволюционная, реактивная, невротическая, лекарственная, при органических поражениях мозга, алкогольной абстиненции), шизофренические психозы, смешанные эмоциональные расстройства, нарушения поведения (активности и внимания), ночной энурез (за исключением больных с гипотонией мочевого пузыря), нервная булимия, хронические болевые расстройства, в том числе неврогенного характера, головная боль, мигрень (профилактика), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в комплексной терапии).

Противопоказания

- применение совместно с ингибиторами МАО и за 2 нед перед началом лечения;
- инфаркт миокарда (острый и подострый периоды);
- острая алкогольная интоксикация;
- острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психоактивными лекарственными средствами (ЛС);
- закрытоугольная глаукома,

- тяжелые нарушения атриовентрикулярной (AV) и внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса, AV блокада II - III ст.);
- период лактации;
- детский возраст до 12 лет;
- повышенная чувствительность к амитриптилину

С осторожностью

Хронический алкоголизм, бронхиальная астма, маниакально-депрессивный психоз, угнетение костномозгового кроветворения, заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) (стенокардия, аритмия, AV блокада I ст. сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия), инсульт, снижение моторной функции ЖКТ (риск возникновения паралитической кишечной непроходимости), внутриглазная гипертензия, печеночная и/или почечная недостаточность, тиреотоксикоз, гиперплазия предстательной железы, задержка мочи, гипотония мочевого пузыря, шизофрения (возможна активация психоза), эпилепсия, беременность (особенно I триместр), пожилой возраст.

Способ применения и дозы

Внутримышечно (в/м).

В/м в дозе 20-40 мг 4 раза в сутки, постепенно заменяя приемом внутрь. Длительность лечения - не более 6-8 мес.

Детям старше 12 лет и лицам пожилого возраста вводят более низкие дозы и повышают их медленнее.

Если состояние больного не улучшается в течение 3-4 недель лечения, то дальнейшая терапия нецелесообразна.

Побочное действие

Антихолинергические эффекты: нечеткость зрения, паралич аккомодации, мидриаз, повышение внутриглазного давления (только у лиц с локальным анатомическим предрасположением - узким углом передней камеры), тахикардия, сухость во рту, спутанность сознания (делирий или галлюцинации), запоры, паралитическая кишечная непроходимость, затруднение мочеиспускания, снижение потоотделения.

Со стороны нервной системы: сонливость, астения, обморочные состояния, беспокойство, дезориентация, галлюцинации (особенно у пациентов пожилого возраста и у пациентов с болезнью Паркинсона), тревожность, возбуждение, двигательное беспокойство, маниякальное состояние, гипоманиакальное состояние, агрессивность, нарушение памяти, деперсонализация, усиление депрессии, снижение способности к концентрации внимания, бессонница, "кошмарные" сновидения, зевота, активация симптомов психоза, головная боль, миоклонус; дизартрия, тремор мелких мышц, особенно рук, кистей, головы и языка, периферическая невропатия (парестезии), миастения, атаксия, экстрапирамидный синдром, учащение и усиление эпилептических припадков; изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ).

Со стороны ССС: тахикардия, сердцебиение, головокружение, ортостатическая гипотензия, неспецифические изменения на ЭКГ, (интервала *S-T* или зубца *T*) у пациентов, не страдающих заболеваниями сердца; аритмия, лабильность АД (снижение или повышение АД), нарушение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса *QRS*, изменения интервала *P-Q*, блокада ножек пучка Гиса).

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, редко - гепатит (включая нарушение функции печени и холестатическую желтуху), изжога, рвота, гастралгия, увеличение аппетита и массы тела или снижение аппетита и массы тела, стоматит, изменение вкуса, диарея, потем-

нение языка.

Со стороны эндокринной системы: увеличение в размерах (отек) тестикул, гинекомастия; увеличение размеров молочных желез, галакторея; снижение или повышение либидо, снижение потенции, гипо- или гипергликемия, гипонатриемия (снижение выработки вазопрессина), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ).

Со стороны органов кроветворения: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, пурпура, эозинофилия.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд кожи, крапивница, фотосенсибилизация, отечность лица и языка.

Прочие: выпадение волос, шум в ушах, отеки, гиперпирексия, увеличение лимфатических узлов, задержка мочи, поллакиурия, гипопротеинемия.

Симптомы отмены: при внезапной отмене после длительного лечения - тошнота, рвота, диарея, головная боль, недомогание, нарушения сна, необычные сновидения, необычное возбуждение; при постепенной отмене после длительного лечения - раздражительность, двигательное беспокойство, нарушения сна, необычные сновидения.

Связь с приемом препарата не установлена: волчаночноподобный синдром (мигрирующий артрит, появление антинуклеарных антител и положительный ревматоидный фактор), нарушение функции печени, агевзия.

Передозировка
Симптомы:
Со стороны ЦНС: сонливость, ступор, кома, атаксия, галлюцинации, беспокойство, психомоторное возбуждение, снижение способности к концентрации внимания, дезориентация, спутанность сознания, дизартрия, гиперрефлексия, ригидность мышц, хореоатетоз, эпилептический синдром.

Со стороны ССС: снижение артериального давления (АД), тахикардия, аритмия, нарушение внутрисердечной проводимости, характерные для интоксикации трициклическими антидепрессантами изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (особенно *QRS*), шок; в очень редких случаях - остановка сердца.

Прочие: угнетение дыхания, одышка, цианоз, рвота, гипертермия, мидриаз, повышенное потоотделение, олигурия или анурия.

Симптомы развиваются через 4 ч после передозировки, достигают максимума через 24 ч и длятся 4-6 сут. При подозрении на передозировку, особенно у детей, пациента следует госпитализировать.

Лечение: симптоматическая и поддерживающая терапия; при тяжелых антихолинергических эффектах (снижении АД, аритмии, коме, миоклонических эпилептических припадках) - введение ингибиторов холинэстеразы (применение физостигмина не рекомендуется из-за повышенного риска возникновения судорог); поддержание АД и водно-электролитного баланса. Показаны контроль функций ССС (включая ЭКГ) в течение 5 дней (рецидив может наступить через 48 ч и позже), противосудорожная терапия, искусственная вентиляция лёгких (ИВЛ) и другие реанимационные мероприятия.
Гемодиализ и форсированный диурез неэффективны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами
При совместном применении этанола и ЛС, угнетающих ЦНС (в т.ч. др. антидепрессантов, барбитуратов, бензадиазепинов и общих анестетиков), возможно значительное усиление угнетающего действия на ЦНС, угнетение дыхания и гипотензивный эффект.

Повышает чувствительность к напиткам, содержащим этанол.

Повышает антихолинергическое действие ЛС с антихолинергической активностью (например фенотиазинов, противопаркинсонических ЛС, амантадина, атропина, биперидена, антигистаминных ЛС), что увеличивает риск возникновения побочных эффектов (со стороны ЦНС, зрения, кишечника и мочевого пузыря).

При совместном применении с антигистаминными ЛС, клонидином - усиление угнетающего действия на ЦНС; с атропином - увеличивает риск возникновения паралитической кишечной непроходимости; с ЛС, вызывающими экстрапирамидные реакции, - увеличение тяжести и частоты экстрапирамидных эффектов.

При одновременном применении амитриптилина и непрямых антикоагулянтов (производных кумарина или индадиона) возможно повышение антикоагулянтной активности последних.

Амитриптилин может усиливать депрессию, вызванную глюкокортикостероидами (ГКС).

При совместном применении с противосудорожными ЛС возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение порога судорожной активности (при использовании в высоких дозах) и снижение эффективности последних.

ЛС для лечения тиреотоксикоза повышают риск развития агранулоцитоза.

Снижает эффективность фенитоина и альфа-адреноблокаторов.

Ингибиторы микросомального окисления (циметидин) удлиняют $T_{1/2}$, повышают риск развития токсических эффектов амитриптилина (может потребоваться снижение дозы на 20-30 %), индукторы микросомальных ферментов печени (барбитураты, карбамазепин, фенитоин, никотин и пероральные контрацептивы) снижают концентрацию в плазме и уменьшают эффективность амитриптилина.

Флуоксетин и флувоксамин увеличивают концентрацию амитриптилина в плазме (может потребоваться снижение дозы амитриптилина на 50 %).

При совместном применении с холиноблокаторами, фенотиазинами и бензодиазепинами - взаимное усиление седативного и центрального холиноблокирующего эффектов и повышение риска возникновения эпилептических припадков (снижение порога судорожной активности); фенотиазины, кроме того, могут повышать риск возникновения нейролептического злокачественного синдрома.

При одновременном применении амитриптилиина с клонидином, гуанетидином, бетанидином, резерпином и метилдопой - снижение гипотензивного эффекта последних; с кокаином - риск развития аритмий сердца.

Эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные ЛС и эстрогены могут повышать биодоступность амитриптилина; антиаритмические ЛС (типа хинидина) усиливают риск раз-

вития нарушений ритма (возможно замедление метаболизма амитриптилина).

Совместное применение с дисульфирамом и др. ингибиторами ацетальдегидрогеназы провоцирует делирий.

Несовместим с ингибиторами МАО (возможны увеличение частоты периодов гиперпирексии, тяжелые судороги, гипертонические кризы и смерть пациента).

Пимозид и пробукол могут усиливать аритмии сердца, что проявляется в удлинении интервала *Q-T* на ЭКГ.

Усиливает действие на ССС эпинефрина, норэпинефрина, изопреналина, эфедрина и фенилэфрина (в т.ч. и тогда, когда эти ЛС входят в состав местных анестетиков) и повышает риск развития нарушений сердечного ритма, тахикардии, тяжелой артериальной гипертензии.

При совместном назначении с альфа-адреностимуляторами для интраназального введения или для применения в офтальмологии (при значительном системном всасывании) может усиливаться сосудосуживающее действие последних.

При совместном приеме с гормонами щитовидной железы - взаимное усиление терапевтического эффекта и токсического действия (включают аритмии сердца и стимулирующее действие на ЦНС).

М-холиноблокаторы и антипсихотические ЛС (нейролептики) повышают риск развития гиперпирексии (особенно при жаркой погоде).

При совместном назначении с другими гематотоксичными ЛС возможно усиление гематотоксичности.

Особые указания

Перед началом лечения необходим контроль АД (у пациентов с пониженным или лабильным АД оно может снижаться еще в большей степени); в период лечения - контроль периферической крови (в отдельных случаях может развиваться агранулоцитоз, в связи с чем рекомендуется следить за картиной крови, особенно при повышении температуры тела, развитии гриппоподобных симптомов и ангины), при длительной терапии - контроль функций ССС и печени. У пожилых и пациентов с заболеваниями ССС показан контроль за числом сердечных сокращений (ЧСС), АД, ЭКГ. На ЭКГ возможно появление клинически незначимых изменений (сглаживание зубца *T*, депрессия сегмента *S-T*, расширение комплекса *QRS*).

Применение препарата возможно только в условиях стационара, под наблюдением врача, с соблюдением постельного режима в первые дни терапии.

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

В период лечения следует исключить употребление этанола.

Назначают не ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО, начиная с малых доз.

При внезапном прекращении приема после длительного лечения возможно развитие синдрома "отмены".

Амитриптилин в дозах выше 150 мг/сут снижает порог судорожной активности (следует учитывать риск возникновения эпилептических приступов у предрасположенных больных, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например повреждениях головного мозга любой этиологии, одновременном использовании антипсихотических ЛС (нейролептиков), в период отказа от этанола или отмены ЛС, обладающих противосудорожными свойствами, например бензодиазепинов).

Выраженным депрессиям свойствен риск суицидальных действий, который может сохраняться вплоть до достижения существенной ремиссии. В связи с этим в начале лечения может быть показана комбинация с ЛС из группы бензодиазепинов или нейролептическими ЛС и постоянный врачебный контроль (поручать доверенным лицам хранение и выдачу ЛС).

У пациентов с циклическими аффективными расстройствами в период депрессивной фазы на фоне терапии могут развиваться маниакальные или гипоманиакальные состояния (необходимо снижение дозы или отмена препарата и назначение антипсихотического ЛС). После купирования указанных состояний, если имеются показания, лечение в низких дозах может быть возобновлено.

По причине возможных кардиотоксичных эффектов требуется соблюдать осторожность при лечении больных тиреотоксикозом или пациентов, получающих препараты гормонов щитовидной железы.

В сочетании с электросудорожной терапией назначается только при условии тщательного медицинского наблюдения.

У предрасположенных пациентов и пациентов пожилого возраста может провоцировать развитие лекарственных психозов, преимущественно в ночное время (после отмены препарата проходят в течение нескольких дней).

Может вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов с хроническим запором, пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим.

Перед проведением общей или местной анестезии следует предупреждать анестезиолога о том, что пациент принимает амитриптилин.

Вследствие антихолинергического действия возможно снижение слезоотделения и относительное увеличение количества слизи в составе слезной жидкости, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

При длительном применении наблюдается увеличение частоты возникновения кариеса зубов. Может быть повышена потребность в рибофлавине.

Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено. У беременных женщин применять препарат следует только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Проникает в грудное молоко и может вызывать сонливость у грудных детей.

Во избежание развития синдрома "отмены" у новорожденных (проявляется одышкой, сонли-

востью, кишечными коликами, повышенной нервной возбудимостью, гипотензией или гипертензией, тремором или спастическими явлениями) прием амитриптилина постепенно отменяется по крайней мере за 7 нед до ожидаемых родов.

Дети более чувствительны к острой передозировке, которую следует считать опасной и потенциально смертельной для них.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл, 2 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла НС-3.
10 ампул помещают в коробки из картона.
5 ампул помещают в контурные ячейковые упаковки.
1, 2 контурных ячейковых упаковки помещают в пачки из картона.
В каждую пачку, коробку вкладывают инструкцию по применению, скарификатор ампульный.
Скарификатор ампульный не вкладывают при использовании ампул с кольцом излома или с надрезом и точкой.

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

Условия хранения
Список Б. В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Производитель

Претензии от покупателей принимает предприятие-производитель
Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»).
640008, Россия, г. Курган, проспект Конституции, 7
Тел/факс: (3522) 48-16-89
e-mail: real@kurgansintez.ru
Интернет-сайт предприятия: http://www.kurgansintez.ru

Представитель фирмы В.И.Петухов

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

52494