МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N002755/01- 101014
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Амитриптилин-АКОС
наименование лекарственного препарата

раствор для внутримышечного введения 10 мг/мл
лекарственная форма, дозировка

Открытое акционерное общество "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" (ОАО "Синтез"), Россия
наименование производителя, страна

Изменение №2 101014

Дата внесения Изменения "____" _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 гисто-гематические 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-гидрокси-амитриптилина - и неактивных	**Фармакокинетика** *Всасывание* Амитриптилин обладает высокой абсорбцией. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) - 0,04-0,16 мкг/мл. Равновесная концентрация достигается примерно через 1-2 недели после начала курсового лечения. Концентрация амитриптилина в тканях выше, чем в плазме крови. Биодоступность амитриптилина при различных путях введения - 33-62 %, его активного метаболита нортриптилина - 46-70 %. Объем распределения (Vd) - 5-10 л/кг. Эффективные терапевтические концентрации амитриптилина в крови - 50-250 нг/мл, для нортриптилина (его активного метаболита) - 50-150 нг/мл. Связь с белками плазмы -92 - 96 %. Амитриптилин проходит через гисто-гематологические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер (в т.ч. нортриптилин), проникает через плацентарный барьер, выделяется в грудное молоко в

Старая редакция	Новая редакция
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.	концентрациях, аналогичных плазменным. *Метаболизм* Метаболизм амитриптилина осуществляется преимущественно за счет деметилирования (изоферменты CYP2D19, CYP3A) и гидроксилирования (изофермент CYP2D6) с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Метаболизм характеризуется значительным генетическим полиморфизмом. Основным активным метаболитом является вторичный амин - нортриптилин. Метаболиты цис- и транс-10-гидроксиамитриптилин и цис- и транс-10-гидроксинортриптилин характеризуются сходным с нортриптилином профилем активности, хотя их действие выражено значительно слабее. Деметилнортриптилин и амитриптилин-N-оксид присутствуют в плазме крови в ничтожных концентрациях; последний метаболит практически лишен фармакологической активности. В сравнении с амитриптилином все метаболиты обладают значительно менее выраженным м-холиноблокирующим действием. Основным фактором, определяющим почечный клиренс и, соответственно, концентрацию в плазме крови, является скорость гидроксилирования. У небольшой доли людей наблюдается генетически обусловленное замедленное гидроксилирование. *Выведение* Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови - 10-28 ч для амитриптилина, для

Старая редакция	Новая редакция
	нортриптилина - 16-80 ч. Средний общий клиренс амитриптилина составляет 39,24±10,18 л/ч. Выводится амитриптилин преимущественно почками и через кишечник в виде метаболитов. Около 50 % введенного амитриптилина выводится с мочой в виде 10-гидрокси-амитриптилина и его конъюгата с глюкуроновой кислотой, около 27 % выводится в виде 10-гидрокси-нортриптилина и менее 5 % амитриптилина выводится в виде исходного вещества и нортриптилина. Полное выведение амитриптилина из организма происходит в течение 7 дней. *Пожилые пациенты* У пожилых пациентов отмечается увеличение период полувыведения и уменьшение клиренса амитриптилина вследствие снижения скорости метаболизма. *Пациенты с нарушениями функции печени* Нарушения функции печени могут приводить к замедлению метаболизма амитриптилина и повышению его плазменных концентраций. *Пациенты с нарушениями функции почек* У пациентов с нарушением функции почек выведение метаболитов амитриптилина и нортриптилина замедленно, хотя метаболизм как таковой не изменяется. Из-за связи с белками крови амитриптилин не удаляется из плазмы крови путем диализа.

Старая редакция	Новая редакция
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).	**Показания к применению** Эндогенные депрессии и другие депрессивные расстройства.
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	**Противопоказания** Гиперчувствительность, применение совместно с ингибиторами МАО и за 2 недели перед началом лечения, инфаркт миокарда (острый и подострый периоды), аритмии, тяжелые нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада II ст.), сердечная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психоактивными препаратами, закрытоугольная глаукома, задержка мочи, в том числе при гиперплазии предстательной железы, паралитическая кишечная непроходимость, стеноз привратника, гипокалиемия, сопутствующее применение

Старая редакция	Новая редакция
амитриптилину.	препаратов, удлиняющих интервал QT, или вызывающих гипокалиемию, период лактации, детский возраст до 18 лет.
Раздел отсутствует	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Применение при беременности не рекомендуется. Если препарат применяется беременными, необходимо предупредить о высоком риске такого приема для плода, особенно в I и 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 мочеиспускания. Амитриптилин проникает в грудное молоко. Отношение концентраций грудное молоко/плазма составляет 0,4-1,5 у ребенка, находящегося на грудном вскармливании. При применении амитриптилина грудное вскармливание следует прекратить. Если этого не сделано, следует наблюдать за состоянием ребенка, особенно в течение первых четырех недель после рождения. У ребенка, находящегося на грудном вскармливании, могут возникать нежелательные реакции (см. раздел "Побочное

Старая редакция	Новая редакция
	действие").
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.	**Способ применения и дозы** Внутримышечно (в/м). В/м в дозе 10-20-30 мг до 4 раз в сутки, увеличение дозы следует проводить постепенно, максимальная суточная доза 150 мг; через 1-2 недели по возможности переходят на прием препарата внутрь. Длительность лечения - не более 6-8 мес. Лицам пожилого возраста вводят более низкие дозы и повышают их медленнее. Амитриптилин может назначаться в обычных дозах пациентам с почечной недостаточностью. Если состояние пациента 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),	**Побочное действие** ***Классификация ВОЗ нежелательных побочных реакций по частоте развития*** Очень часто - 1/10 назначений (≥ 10 %) Часто - 1/100 назначений (≥ 1 %, < 10 %) Нечасто - 1/1000 назначений (≥ 0,1 %, < 1 %) Редко - 1/10000 назначений ((≥ 0,01 %, < 0,1 %) Очень редко - менее 1/10000 (< 0,01 %) *Со стороны органов кроветворения*: редко - угнетение функции костного мозга, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия; частота неизвестна - пурпура. *Со стороны обмена веществ*: очень

Старая редакция	Новая редакция
тревожность, возбуждение, двигательное беспокойство, маниакальное 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, стоматит, изменение вкуса, диарея, потемнение языка. Со стороны эндокринной системы: увеличение в размерах (отек) тестикул,	часто - увеличение массы тела, усиление аппетита; редко - снижение аппетита; очень редко - синдром неадекватной гиперсекреции антидиуретического гормона; частота неизвестна - гипо- или гипергликемия, гипонатриемия (снижение выработки вазопрессина), гипопротеинемия. *Со стороны нервной системы*: очень часто - сонливость, тремор, головокружения, головные боли, спутанность сознания (у пожилых пациентов спутанность сознания может проявляться беспокойством, возбуждением, элементами галлюцинаторных бредовых расстройств), дезориентация; часто - снижение концентрации внимания, нарушение вкуса (дисгевзия), периферическая невропатия (парестезии), ажитация, учащение и усиление эпилептических припадков, экстрапирамидные симптомы: атаксия, акатизия, паркинсонизм, дистонические реакции, поздняя дискинезия, замедленность речи; нечасто - ослабление когнитивных способностей, гипомания, мания, тревога, бессонница, "кошмарные" сновидения; редко - агрессивность, делирий (у пожилых людей), галлюцинации (у больных шизофренией), судороги; очень редко - в период лечения амитриптилином и вскоре после его окончания суицидные мысли, суицидное поведение; частота неизвестна - обморочные состояния, деперсонализация, усиление депрессии, зевота, активация симптомов психоза, миоклонус, дизартрия,

Старая редакция	Новая редакция
гинекомастия; увеличение размеров молочных желез, галакторея; снижение или повышение либидо, снижение потенции, гипо- или гипергликемия, 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 препарата после длительного лечения - раздражительность, двигательное беспокойство, нарушение сна, необычные сновидения. Связь с приемом препарата не установлена: волчаночноподобный синдром (мигрирующий артрит, появление антинуклеарных антител и положительный ревматоидный фактор), нарушение функции печени, агевзия.	изменения на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). *Со стороны органов чувств*: очень часто - снижение остроты зрения, нарушение аккомодации; часто - мидриаз; нечасто - повышение внутриглазного давления, шум в ушах, редко - потеря способности к аккомодации, усугубление узкоугольной глаукомы у пожилых людей. *Со стороны сердечно-сосудистой системы*: очень часто - ощущение сердцебиения, тахикардия, ортостатическая гипотензия; часто - атриовентрикулярная блокада (AV блокада), нарушение внутрижелудочковой проводимости, регистрируемые лишь на ЭКГ, но не проявляющиеся клинически (увеличение интервалов PQ, QT, расширение QRS комплекса, признаки блокады ножек пучка Гиса, неспецифические изменения интервала ST или зубца T, в т.ч. у пациентов без заболеваний сердца); нечасто - артериальная гипертензия, аритмия, редко - инфаркт миокарда. *Со стороны пищеварительной системы*: очень часто - сухость во рту, запор, тошнота; часто - атрофия десен, воспаление ротовой полости, кариес зубов, ощущение жжения во рту; нечасто - диарея, рвота, отек языка; редко - увеличение слюнных желез, паралитическая кишечная непроходимость, гепатит (включая нарушение функции печени и холестатическую желтуху); частота неизвестна - изжога, гастралгия,

Старая редакция	Новая редакция
	потемнение языка. *Со стороны кожных покровов*: очень часто - гипергидроз; нечасто - кожная сыпь, зуд кожи, крапивница, ангионевротический отек; редко - алопеция, реакции фотосенсибилизации, выпадение волос. *Со стороны мочевыделительной системы*: нечасто - задержка мочи, частота неизвестна - поллакурия. *Со стороны репродуктивной системы*: очень часто - ослабление или увеличение полового влечения; часто - у мужчин нарушение эрекции, импотенция; редко - у женщин галакторея, задержка оргазма, потеря способности достижения оргазма, у мужчин увеличение в размерах (отек) яичек, задержка эякуляции, гинекомастия. *Лабораторные показатели*: часто - изменение ЭКГ: увеличение интервалов PQ, QT, расширение комплекса QRS, признаки блокады ножек пучка Гиса, неспецифические изменения интервала ST или зубца T; редко - нарушение показателей функционального состояния печени, повышение активности щелочной фосфотазы крови и трансаминаз. *Прочие*: часто - утомляемость; редко - пирексия, частота неизвестна - снижение потоотделения, увеличение лимфатических узлов. *Симптомы отмены*: после длительного применения при резком прекращении применения могут возникать такие

Старая редакция	Новая редакция
	нежелательные реакции, как тошнота, рвота, диарея, головная боль, недомогание, бессонница, необычные сновидения, необычное возбуждение, раздражительность; после длительного применения при постепенной отмене - раздражительность, нарушения сна, необычные сновидения. *Связь с приемом препарата не установлена*: волчаночноподобный синдром (мигрирующий артрит, появление антинуклеарных антител и положительный ревматоидный фактор), агевзия. Некоторые из нежелательных реакций, например, головная боль, тремор, нарушение концентрации внимания, запор и снижение либидо могут являться проявлениями депрессии и исчезать по мере разрешения депрессии.
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,	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Одновременный прием амитриптилина и ингибиторов МАО может вызвать серотониновый синдром (возможны ажитация, спутанность сознания, тремор, миоклонус, гипертермия). Амитриптилин может быть назначен через 14 дней после прекращения лечения необратимыми ингибиторами МАО и как минимум через 1 день после прекращения терапии обратимым ингибитором МАО типа А - моклобемидом. Ингибиторы МАО могут быть назначены через 14 дней после окончания приема амитриптилина.

Старая редакция	Новая редакция
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	Амитриптилин может усиливать действие алкоголя, барбитуратов и других веществ, угнетающих ЦНС. Поскольку трициклические антидепрессанты, в том числе амитриптилин, могут усиливать действие антихолинергических препартов на органы зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь, следует избегать их одновременного применения из-за риска развития паралитической кишечной непроходимости, гиперпирексии. При приеме трициклических антидепрессантов в сочетании с антихолинергическими препаратами или нейролептиками, особенно в жаркую погоду, возможно развитие гиперпирексии. Амитриптилин может усиливать действие эпинефрина, эфедрина, изопреналина, норэпинефрина, фенилэфрина и фенилпропаноламина на сердечно-сосудистую систему; вследствие этого не следует применять анестетики, противоотечные средства и другие препараты, содержащие эти вещества, одновременно с амитриптилином. Амитриптилин может снижать антигипертензивный эффект гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и метилдопы. При одновременном приеме трициклических антидепрессантов необходимо скорректировать противогипертензивную терапию. При одновременном применении с антигистаминными лекарственными средствами

Старая редакция	Новая редакция
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 развития нарушений ритма (возможно замедление метаболизма	возможно усиление угнетающего действия на ЦНС; с лекарственными средствами, вызывающими экстрапирамидные реакции, - увеличение тяжести и частоты экстрапирамидных эффектов. Одновременный прием амитриптилина и препаратов, удлиняющих QT интервал, (антиаритмиков (хинидин), антигистаминных препаратов (астемизол и терфенадин), некоторых нейролептиков (цизаприда, галофантрина и соталола, особенно, пимозида и сертиндола)), повышает риск развития желудочковой аритмии. Противогрибковые препараты, например, флуконазол, тербинафин - повышают уровень концентрации трициклических антидепрессантов в сыворотке и, соответственно, их токсичность. Возможны обмороки и развитие пароксизмов желудочковой тахикардии (Torsade de Pointes). Барбитураты и другие индукторы ферментов, например, рифампицин и карбамазепин и др. могут усилить метаболизм трициклических антидепрессантов, и в результате чего понизить концентрацию трициклических антидепрессантов в плазме крови и уменьшить их эффективность. При одновременном применении с циметидином, метилфенидатом и блокаторами кальциевых каналов возможно замедление метаболизма амитриптилина, повышение его концентрации в плазме крови и развитие токсических эффектов.

Старая редакция	Новая редакция
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 применении 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 одновременном применении с нейролептиками следует учитывать, что трициклические антидепрессанты и нейролептики взаимно ингибируют метаболизм друг друга, снижая порог судорожной готовности. При одновременном применении амитриптилина и непрямых антикоагулянтов (производных кумарина и индадиона) возможно повышение антикоагулянтной активности последних. Амитриптилин может усиливать депрессию, вызванную глюкокортикоидными средствами (ГКС). При одновременном применении с противосудорожными лекарственными средствами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС, снижение порога судорожной активности (при использовании в высоких дозах) и снижение эффективности последних. Одновременный прием с лекарственными средствами для лечения тиреотоксикоза повышает риск развития агранулоцитоза. Из-за риска развития аритмий необходимо соблюдать особую осторожность при назначении амитриптилина пациентам с гиперфункцией щитовидной железы или пациентам, получающим тиреоидные препараты. Флуоксетин и флувоксамин могут увеличивать концентрацию амитриптилина в плазме крови (может потребоваться

Старая редакция	Новая редакция
При совместном назначении с другими гематотоксичными ЛС возможно усиление гематотоксичности.	снижение дозы амитриптилина). При одновременном применении с холиноблокаторами, фенотиазинами и бензодиазепинами возможно взаимное усиление седативного и центрального холинблокирующего эффектов и повышение риска возникновения эпилептических припадков (снижение порога судорожной активности). Эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные лекарственные средства и эстрогены могут повышать биодоступность амитриптилина. Для восстановления эффективности или снижения токсичности может быть необходимым уменьшение дозы или эстрогена, или амитриптилина. Однако может потребоваться отмена препарата. Одновременное применение с дисульфирамом и другими ингибиторами ацетальдегидрогеназы может увеличить риск развития психотических состояний и спутанности сознания. При применении амитриптилина одновременно с фенитоином метаболизм последнего угнетается и повышается риск его токсического действия (атаксия, гиперрефлексия, нистагм, тремор). При начале применения амитриптилина у пациентов, получающих фенитоин, следует контролировать концентрацию последнего в плазме крови из-за повышения риска угнетения его метаболизма. В то же время следует контролировать терапевтический эффект

Старая редакция	Новая редакция
	амитриптилина, т.к. может потребоваться повышение его дозы. Препараты зверобоя продырявленного уменьшают максимальную концентрацию амитриптилина в плазме крови примерно на 20 % за счет активации печеночного метаболизма амитриптилина изоферментом CYP3A4, что повышает риск возникновения серотонинового синдрома. Эта комбинация может применяться с коррекцией дозы амитриптилина в зависимости от результатов измерения его концентрации в плазме крови. При одновременном применении вальпроевой кислоты уменьшается клиренс амитриптилина из плазмы крови, что может приводить к повышению концентрации амитриптилина и его метаболита - нортриптилина. При одновременном применении амитриптилина и вальпроевой кислоты следует контролировать концентрации амитриптилина и нортриптилина в сыворотке крови. Может потребоваться снижение дозы амитриптилина. При одновременном применении амитриптилина в высокой дозе и препаратов лития в течение более полугода возможно развитие судорог, сердечно-сосудистых осложнений. Также возможно возникновение признаков нейротоксического эффекта в виде тремора, нарушений памяти, отвлекаемости, дезорганизации мышления даже при нормальной концентрации лития в

Старая редакция	Новая редакция
	плазме крови и средних дозах амитриптилина.
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	**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 тонзиллита), при длительной терапии - контроль функций сердечно-сосудистой системы и печени. Лечение амитриптилином в пожилом возрасте должно проходить под тщательным контролем, с применением минимальных доз препарата и постепенным их повышением, во избежание развития делириозных расстройств, гипомании и других осложнений. У пожилых и пациентов с заболеваниями функций сердечно-сосудистой системы показан контроль за числом сердечных сокращений (ЧСС), АД, ЭКГ. На ЭКГ возможно появление клинически незначимых изменений (сглаживание зубца Т, депрессия сегмента ST, расширение комплекса QRS). При применении препарата в высоких дозах возрастает вероятность развития нарушений ритма сердца и тяжёлой артериальной гипотензии. Развитие таких

Старая редакция	Новая редакция
применения 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	состояний возможно также при применении обычных доз у пациентов с заболеваниями сердца. 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 алкоголя. <u>Назначают не ранее, чем через 14 дней после отмены ингибиторов МАО, начиная с малых доз.</u> При внезапном прекращении приема после длительного лечения возможно развитие синдрома "отмены". Симптомы отмены: головная боль, тошнота, рвота, диарея, недомогание, нарушения сна, необычные сновидения, ажитация, двигательное беспокойство, раздражительность и общее плохое самочувствие. Амитриптилин в дозах выше 150 мг/сут снижает порог судорожной активности (следует учитывать риск возникновения эпилептических приступов у предрасположенных пациентов, а также при наличии других предрасполагающих к возникновению судорожного синдрома факторов, например повреждениях головного мозга любой этиологии, одновременном использовании антипсихотических лекарственных

Старая редакция	Новая редакция
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	средств (нейролептиков), в период отказа от алкоголя или отмены лекарственных средств, обладающих противосудорожными свойствами, например бензодиазепинов). Следует избегать одновременного применения амитриптилина, нейролептиков и снотворных средств (дроперидола). При необходимости одновременного приема следует проявлять крайнюю осторожность. При применении амитриптилина с целью лечения депрессивного компонента шизофрении возможно усиление психотических симптомов - в данном случае амитриптилин целесообразно назначать в комбинации с нейролептиками. 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 лекарственными средствами из группы бензодиазепинов или нейролептическими лекарственными средствами и постоянный врачебный контроль (поручать доверенным лицам хранение и выдачу лекарственных средств). 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 лекарственного средства). После

Старая редакция	Новая редакция
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, сонливостью, 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.	купирования указанных состояний, если имеются показания, лечение в низких дозах может быть возобновлено. По причине возможных кардиотоксичных эффектов требуется соблюдать осторожность при лечении пациентов с 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. Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с нарушениями функции печени, следует по возможности проводить мониторинг концентрации амитриптилина в плазме крови. Пациентам с почечной недостаточностью препарат можно назначать в обычных дозировках. Препарат противопоказан пациентам с гиперплазией предстательной железы, особенно с задержкой мочеиспускания (см.

Старая редакция	Новая редакция
	раздел "Противопоказания"). У пациентов, получающих три/тетрациклические антидепрессанты одновременно с местными и общими анестетиками, может быть повышен риск развития аритмии и падения артериального давления. 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. 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. Может быть повышена потребность в рибофлавине. Прием амитриптилина может изменять толерантность организма к инсулину и глюкозе, что требует коррекции противодиабетической терапии у пациентов с сахарным диабетом. Состояние депрессии также может влиять на метаболизм

Старая редакция	Новая редакция
	глюкозы. Сообщается о случаях гиперпирексии на фоне применения трициклических антидепрессантов при назначении одновременно с антихолинергическими или нейролептическими лекарственными средствами, особенно в жаркую погоду. 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, сонливостью, 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. *Суицид/суицидальные мысли или клиническое ухудшение течения болезни* Депрессия сопровождается повышенным риском суицидов. Этот риск сохраняется до

Старая редакция	Новая редакция
	достижения существенной ремиссии и может возникать спонтанно на протяжении курса терапии. Поскольку антидепрессивный эффект развивается только через несколько недель от начала лечения, следует тщательно контролировать состояние пациента до достижения клинического улучшения. Возможно повышение суицидального риска на ранних сроках выздоровления. Необходим постоянный врачебный контроль за пациентами с суицидными мыслями и суицидными попытками в анамнезе, в т.ч. на фоне терапии. Хранение и выдача таким пациентам лекарственных средств должны осуществляться доверенными лицами. Амитриптилин (подобно другим антидепрессантам) может сам повышать частоту суицидов у лиц младше 25 лет. Поэтому при назначении амитриптилина пациентам младше 25 лет следует соотнести риск суицида и пользу от применения антидепрессанта. В краткосрочных исследованиях у людей старше 25 лет риск суицида не повышается, а у людей старше 65 лет несколько снижается. Любое депрессивное расстройство само по себе увеличивает риск суицида, поэтому во время лечения антидепрессантами за всеми пациентами должно быть установлено наблюдение с целью раннего выявления нарушений или изменений поведения, а также суицидальных наклонностей.

Старая редакция	Новая редакция
	Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.
Условия хранения В сухом, защищённом от света месте при температуре от 15 до 25 ^{0}С. Хранить в местах, недоступных для детей.	**Условия хранения** В защищённом от света месте при температуре не выше 25 ^{0}С. Хранить в местах, недоступных для детей.

Зам. исполнительного директора
ОАО "Синтез" В.И. Петухов

