

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амитриптилин-АЛСИ, 10 мг, таблетки

Амитриптилин-АЛСИ, 25 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амитриптилин.

Амитриптилин-АЛСИ, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг амитриптилина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Амитриптилин-АЛСИ, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг амитриптилина (в виде гидрохлорида).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Амитриптилин-АЛСИ, 10 мг, таблетки

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, допускается легкая мраморность, плоскоцилиндрические с фаской.

Амитриптилин-АЛСИ, 25 мг, таблетки

Круглые таблетки белого или почти белого цвета, допускается легкая мраморность, плоскоцилиндрические с фаской и риской.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амитриптилин-АЛСИ показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения:

Эндогенной депрессии и других депрессивных расстройств.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза определяется врачом индивидуально для каждого пациента, и ее следует строго придерживаться.

Начальная суточная доза при приеме внутрь составляет 25–50 мг, разделенная на 2 приема в течение дня, либо в виде однократного приема за 2 часа до сна. Затем дозу постепенно увеличивают на 25–50 мг до получения желаемого антидепрессивного эффекта. Оптимальная суточная терапевтическая доза составляет 150–200 мг (максимальная часть дозы принимается на ночь). При тяжелых депрессиях, резистентных к терапии, дозу увеличивают до 300 мг в условиях стационара (максимальная доза для амбулаторных пациентов – 150 мг/сутки).

После получения стойкого антидепрессивного эффекта через 2–4 недели дозы постепенно и медленно снижают. В случае появления признаков депрессии при снижении доз необходимо вернуться к прежней дозе. Если состояние пациента не улучшается в течение 3–4 недель лечения, то дальнейшая терапия нецелесообразна.

Длительность терапии

Антидепрессивное действие обычно проявляется через 2–4 недели. Лечение антидепрессантами является симптоматическим и должно быть достаточно длительным. Средняя продолжительность терапии обычно составляет 6 месяцев и более с целью предупреждения рецидива.

Прекращение терапии

При прекращении терапии отмену препарата рекомендуется проводить постепенно в течение нескольких недель во избежание развития синдрома «отмены». Симптомы отмены: головная боль, тошнота, рвота, диарея, недомогание, нарушение сна, необычные сновидения, жажда, двигательное беспокойство, раздражительность и общее плохое самочувствие. Эти симптомы не являются признаками зависимости от препарата. Если вы забыли принять свою ежедневную дозу, рекомендуется подождать до времени следующего приема по расписанию и принять однократную дозу.

Повторный курс терапии

При назначении повторного курса лечения амитриптилином пациенту необходимо провести дополнительное общее клиническое обследование.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Пожилые люди более чувствительны к м-холиноблокирующим нежелательным эффектам амитриптилина. У пациентов пожилого возраста рекомендуемая начальная доза 25 мг/сутки за 2 часа перед сном. Дальнейшее повышение дозы следует проводить постепенно через день, достигая при необходимости дозы 75–100 мг/сутки. Необходимо проведение

дополнительного обследования перед назначением повторного курса лечения. Суточные дозы выше 100 мг следует использовать с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

При нарушении функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с печеночной недостаточностью доза амитриптилина должна быть уменьшена.

При нарушении функции печени и замедлении метаболизма препарат следует применять с осторожностью. В зависимости от концентрации амитриптилина в плазме крови возможна коррекция дозы.

Дети

Безопасность и эффективность амитриптилина у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь во время или после еды, не разжевывая.

4.3. Противопоказания

- повышенная чувствительность к амитриптилину и другим компонентам препарата;
- непереносимость галактозы, дефицит лактозы или 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 атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (блокады любой степени), аритмии, сердечная недостаточность, брадикардия, врожденный синдром удлиненного QT, а также одновременное применение с препаратами, приводящими к удлинению интервала QT;
- острый делирий;
- паралитический илеус, кишечная непроходимость;
- пилоростеноз;
- острая алкогольная интоксикация;
- острая интоксикация снотворными, анальгезирующими и психоактивными лекарственными средствами;
- закрытоугольная глаукома;
- гиперплазия предстательной железы с задержкой мочи;
- гипокалиемия;

- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- беременность;
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При судорожных расстройствах, хроническом алкоголизме, одновременном приеме с антипсихотическими и снотворными средствами, заболеваниях крови, бронхиальной астме, угнетении костно-мозгового кроветворения, ишемической болезни сердца, тахикардии, артериальной гипертензии, гиперфункции щитовидной железы, снижении моторной функции желудочно-кишечного тракта (риск возникновения паралитической кишечной непроходимости), гиперплазии предстательной железы, нарушениях мочеиспускания, гипотонии мочевого пузыря, нарушениях функции печени, нарушениях функции почек, шизофрении (хотя при его приеме обычно не происходит обострения продуктивной симптоматики), параноидной симптоматике, биполярном аффективном расстройстве (после выхода из депрессивной фазы), у лиц, предрасположенных к повышению внутриглазного давления, плоской передней камере глаза и остром угле камеры глаза (при узком угле передней камеры), у лиц с эпилепсией в анамнезе, в пожилом возрасте, одновременном приеме с селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН).

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».

Депрессия сопровождается повышенным риском суицидальных мыслей, самоповреждений и суицида (суицидальных событий). Этот риск сохраняется до значительного улучшения состояния. Так как улучшение может не наступить в течение первых нескольких недель лечения или дольше, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением до появления такого улучшения. В клинической практике широко распространено увеличение риска суицида на ранних стадиях выздоровления.

Прочие психиатрические состояния, по поводу которых назначается амитриптилин, также могут сопровождаться повышенным риском суицидальных событий. Кроме того, эти состояния могут сопутствовать большому депрессивному расстройству. Поэтому при

лечении пациентов с другими психиатрическими состояниями должны соблюдаться те же меры предосторожности, что и при лечении пациентов с большим депрессивным расстройством.

Известно, что пациенты со связанными с суицидом событиями в анамнезе или в значительной степени проявляющие суицидальное мышление, перед началом лечения имеют больший риск суицидальных мыслей или суицидальных поступков и должны тщательно наблюдаться во время лечения. Мета-анализ плацебо-контролируемых испытаний антидепрессантов с участием взрослых пациентов с психиатрическими нарушениями продемонстрировал наличие повышенного риска суицидального поведения у пациентов моложе 25 лет, получающих антидепрессанты, по сравнению с группой плацебо. Тщательное наблюдение за пациентами, особенно имеющими высокий риск, должно сопровождать лекарственную терапию особенно на ранних ее стадиях и после изменений дозы. Необходимо предупредить пациентов (и осуществляющих уход за ними) о необходимости отслеживать любое клиническое ухудшение состояния, суицидальное поведение или суицидальные мысли, необычные изменения поведения, и немедленно обращаться за консультацией к врачу при появлении таких симптомов.

Необходимо соблюдать осторожность при применении амитриптилина у пациентов, получающих ингибиторы или индукторы изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Применение амитриптилина у пациентов всех возрастных групп связано с риском возникновения побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Перед началом лечения амитриптилином пациенту необходимо провести коррекцию гипокалиемии. 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 увеличить интервал QT. Как известно, электролитные нарушения (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия) являются состояниями, которые могут повысить риск развития аритмий.

При применении высоких доз возможно развитие нарушений ритма сердца и тяжелого снижения артериального давления. У пациентов, страдающих заболеваниями сердца, эти явления могут возникнуть при назначении обычной дозы.

При развитии маниакального состояния амитриптилин должен быть отменен.

Эпидемиологические исследования выявили повышенный риск развития сахарного диабета у пациентов с депрессией, получающих ТЦА. Таким образом, пациенты с установленным диагнозом сахарного диабета или факторами риска развития сахарного диабета, принимающие амитриптилин, должны проходить соответствующее обследование с определением содержания глюкозы в крови.

У пациентов с сахарным диабетом лечение амитриптилином может изменять действие инсулина и концентрацию глюкозы в крови, поэтому может потребоваться корректировка дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических препаратов.

Применение анестетиков во время курса лечения три/тетрациклическими антидепрессантами может увеличить риск возникновения аритмии и снижения артериального давления. Следует по возможности прекратить прием амитриптилина за несколько дней до хирургического вмешательства. В случае необходимости неотложного хирургического вмешательства анестезиолог должен быть предупрежден о лечении пациента препаратом.

В период лечения следует исключить употребление алкоголя.

После длительного применения резкое прекращение терапии у некоторых пациентов может привести к возникновению синдрома «отмены». Чтобы избежать его возникновения, рекомендуется постепенная отмена амитриптилина в течение нескольких недель.

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 пациентов, применяющих контактные линзы, снижение образования слезы и накопление слизистого секрета, вследствие м-холиноблокирующего действия ТЦА, может привести к повреждению эпителия роговицы. Вследствие антихолинергического эффекта амитриптилина возможен приступ повышения внутриглазного давления.

Сухость слизистой оболочки полости рта может привести к возникновению изменений на ее поверхности, воспалительным реакциям, ощущению жжения и кариесу. Рекомендуется регулярное посещение стоматолога.

При применении ТЦА в сочетании с другими серотонинергическими препаратами возможно возникновение серотонинового синдрома. Вызываемый избытком серотонина синдром может привести к летальному исходу и включает в себя следующие симптомы:

нервно-мышечное возбуждение (подергивание мышц, гиперрефлексия, миоклонус, ригидность), вегетативные изменения (гипертермия, тахикардия, изменение артериального давления, повышенное потоотделение, гиперемия кожных покровов, расширенные зрачки, диарея), изменения психического состояния (беспокойство, возбуждение, спутанность сознания, кома).

Вследствие приема амитриптилина возможно развитие агранулоцитоза.

Амитриптилин должен использоваться с особой осторожностью у пациентов с судорожными расстройствами и эпилепсией в анамнезе, поскольку амитриптилин снижает порог судорожной готовности, что может привести к снижению эффективности лечения противосудорожными препаратами. Эта группа пациентов имеет повышенный риск развития судорожных припадков на фоне применения амитриптилина.

Эпидемиологические исследования, включающие пациентов в возрасте старше 50 лет, продемонстрировали повышенный риск развития переломов у лиц, принимающих СИОЗС и ТЦА. Механизм, приводящий к повышению риска переломов, неизвестен.

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

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или глюкозо-галактозной мальабсорпцией не следует принимать этот препарат. Если у вас непереносимость некоторых сахаров, обратитесь к лечащему врачу перед приемом данного лекарственного препарата.

Дети

Амитриптилин не следует назначать детям и подросткам в возрасте до 18 лет из-за недостаточности данных об эффективности и безопасности ТЦА у этой группы пациентов.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Совместное применение с серотонинергическими действующими веществами (такими как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСиН), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), препараты лития, триптаны, трамадол, линезолид, L-триптофан, препараты Зверобоя продырявленного) может вызывать развитие серотонинового синдрома.

Ингибиторы МАО

Одновременный приём амитриптилина и ингибиторов моноаминоксидазы (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.

СИОЗС

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении амитриптилина с СИОЗС (флуоксетин, флувоксамин). Их одновременное назначение приводит к повышению концентрации амитриптилина в плазме крови вследствие ингибирования изофермента CYP2D6, участвующего в метаболизме ТЦА. Пациенты, получающие такую терапию, должны находиться под строгим наблюдением врача из-за риска развития токсических реакций.

Антихолинергические препараты

Поскольку ТЦА, в том числе амитриптилин, могут усиливать действие антихолинергических препаратов на органы зрения, ЦНС, кишечник и мочевой пузырь, следует избегать их одновременного применения из-за риска развития паралитической кишечной непроходимости.

При приеме ТЦА в сочетании антихолинергическими препаратами или нейролептиками, особенно в жаркую погоду, возможно развитие гиперпирексии.

Симпатомиметики

Амитриптилин может усиливать действие адреналина, норадреналина, эфедрина, изопреналина, фенилэфрина и фенилпропаноламина на сердечно-сосудистую систему. Вследствие этого не стоит применять анестетики, противоотечные средства и другие препараты, содержащие эти вещества, одновременно с амитриптилином.

Препараты, снижающие симпатическую активность

Амитриптилин может снижать гипотензивный эффект гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и метилдопы. При одновременном приеме ТЦА необходимо скорректировать гипотензивную терапию.

Препараты, угнетающие ЦНС

При одновременном применении с блокаторами H₁-гистаминовых рецепторов, клонидином, алкоголем и барбитуратами возможно усиление угнетающего действия на ЦНС. Амитриптилин может усиливать эффекты и других препаратов, угнетающих ЦНС.

Препараты, удлиняющие интервал QT

Одновременный прием амитриптилина и препаратов, удлиняющих интервал QT:

антиаритмиков (хинидин), антигистаминных препаратов (астемизол и терфенадин), некоторых нейролептиков (особенно пимозида и сертиндола), цизаприда, галофантрина и соталола – повышает риск развития желудочковой аритмии.

Противогрибковые препараты

Противогрибковые препараты, такие как флуконазол и тербинафин, повышают концентрацию трициклических антидепрессантов в крови и, соответственно, их токсичность. Возможны обмороки и развитие пароксизмов желудочковой тахикардии (torsade de pointes).

Барбитураты и индукторы микросомальных ферментов печени

Барбитураты и другие индукторы микросомальных ферментов печени, например рифампицин и карбамазепин могут усилить метаболизм ТЦА, и в результате чего понизить концентрацию ТЦА в плазме крови и уменьшить их эффективность.

Циметидин и метилфенидат, а также блокаторы «медленных» кальциевых каналов

При одновременном применении с циметидином, метилфенидатом и блокаторами «медленных» кальциевых каналов возможно замедление метаболизма амитриптилина, повышение его концентрации в плазме крови и развитие токсических эффектов.

Нейролептики

При совместном назначении с нейролептиками следует учитывать, что ТЦА и нейролептики взаимно ингибируют метаболизм друг друга, снижая порог судорожной готовности.

При совместном применении может требоваться коррекция дозы этих препаратов. Следует избегать одновременного применения амитриптилина, снотворных средств и нейролептиков (дроперидола) из-за усиления седативного эффекта.

Непрямые антикоагулянты

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

Глюкокортикостероидные средства

Амитриптилин может усиливать депрессию, вызванную глюкокортикостероидами (ГКС).

Противосудорожные средства

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

Антитиреоидные средства

Из-за риска развития аритмий необходимо соблюдать особую осторожность при

назначении амитриптилина пациентам с гиперфункцией щитовидной железы или пациентам, получающим антигиперлипидные препараты.

Одновременный прием амитриптилина и ЛС для лечения тиреотоксикоза повышает риск развития агранулоцитоза.

Холиноблокаторы, фенотиазины и бензодиазепины

При совместном применении с холиноблокаторами, фенотиазинами и бензодиазепинами возможно взаимное усиление седативного и центрального холиноблокирующего эффектов и риска возникновения эпилептических припадков (снижение порога судорожной готовности).

Пероральные контрацептивы

Эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные лекарственные средства и эстрогены могут повышать биодоступность амитриптилина. Для восстановления эффективности или снижения активности может быть необходимым уменьшение дозы или эстрогена, или амитриптилина. Однако, может потребоваться и отмена препарата.

Ингибиторы ацетальдегиддегидрогеназы

Совместное применение с дисульфирамом и другими ингибиторами ацетальдегиддегидрогеназы может увеличить риск развития психотических состояний и спутанности сознания.

Фенитоин

ТЦА могут повышать сывороточную концентрацию фенитоина и, соответственно, повышать риск возникновения его токсических эффектов (атаксия, гиперрефлексия, нистагм, тремор).

Зверобой продырявленный

Одновременное применение амитриптилина и препаратов, содержащих Зверобой продырявленный, может привести к усилению метаболизма амитриптилина и снижению максимальной сывороточной концентрации амитриптилина на 20 %, вследствие индукции его метаболизма изоферментом CYP3A4 печени. Теоретически возможно повышение риска возникновения серотонинового синдрома.

Литий

При одновременном применении препаратов лития и трициклических антидепрессантов может повышаться риск возникновения психотических симптомов и токсических осложнений со стороны ЦНС даже на фоне терапевтических концентраций лития в плазме крови. Описаны случаи возникновения мании, миоклонуса, тремора, тонико-клонических судорог, расстройств памяти, спутанности сознания, дезорганизации мышления, галлюцинаций, серотонинового синдрома и злокачественного нейрорептического

синдрома, начинавшихся через несколько дней после начала комбинированной терапии, в большинстве случаев требовалась отмена терапии либо ТЦА, либо препаратов лития. Пожилые пациенты особенно предрасположены к возникновению таких реакций.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение препарата во время беременности не рекомендуется. Во время беременности амитриптилин следует применять, только если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Применение высоких доз трициклических антидепрессантов в первом и третьем триместре беременности может негативно сказаться на психофизическом развитии новорожденного, включая изменение поведения и неврологических функций.

При назначении амитриптилина беременным женщинам, у новорожденных отмечались сонливость, ажитация и угнетение дыхания, а при назначении нортриптилина (метаболит амитриптилина) – задержка мочи. В случае применения амитриптилина во время беременности, особенно в III триместре, необходимо предупредить пациентку о высоком риске негативного воздействия на плод.

Лактация

Применение амитриптилина в период грудного вскармливания не рекомендуется, поскольку действующее вещество проникает в грудное молоко. Установлено, что отношение концентраций амитриптилина «грудное молоко/плазма крови» составляет 0,4–1,5. У ребенка, находящегося на грудном вскармливании матерью, принимающей амитриптилин, могут возникать нежелательные реакции, описанные в разделе 4.8.

При необходимости приема препарата следует воздержаться от кормления грудью.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время приема амитриптилина запрещается вождение транспортных средств, а также обслуживание механизмов и выполнение других видов работ, требующих повышенной концентрации внимания, быстроты психомоторных реакций и точных движений.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по классам систем органов и частоте их возникновения с использованием следующих категорий:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Нечасто: угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия.

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: ангионевротический отек, отек лица и губ.

Эндокринные нарушения

Редко: гипо- или гипергликемия.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия.

Нечасто: увеличение массы тела при длительном применении.

Редко: снижение массы тела, нарушение толерантности к глюкозе.

Частота неизвестна: гиперкалиемия.

Психические нарушения

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

Часто: тревога, возбуждение, раздражительность, психоз, галлюцинации, нарушение концентрации внимания.

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

Редко: агрессивность, делирий (у взрослых), галлюцинации (у больных шизофренией).

Очень редко: суицидные мысли, суицидное поведение.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Часто: снижение концентрации внимания, нарушение вкуса, повышенная утомляемость, слабость, сонливость, бессонница, парестезии, атаксия, акатизия, паркинсонизм, периферическая невропатия.

Нечасто: экстрапирамидные нарушения (поздняя дискинезия, смазанная речь, повышение судорожной готовности, судороги).

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: снижение остроты зрения, нарушения 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 лабиринта

Очень часто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца

Очень часто: аритмия, нарушение сердечной проводимости, регистрируемые лишь на ЭКГ, но не проявляющиеся клинически (увеличение интервала QT, расширение комплекса QRS), экстрасистолия, ощущение сердцебиения, тахикардия.

Нечасто: сердечная недостаточность (ухудшение имеющегося нарушения функции сердца), неспецифические изменения на ЭКГ у пациентов, не страдающих заболеваниями сердца.

Очень редко: фибрилляция предсердий, фибрилляция желудочков, асистолия, инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

Очень часто: ортостатическая гипотензия.

Нечасто: повышение артериального давления.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: сухость слизистой оболочки полости рта, нарушение вкуса (горький или соленый привкус во рту), ощущение дискомфорта в эпигастрии, гастралгия, запор, тошнота, изжога, стоматит, потемнение языка, увеличение слюнных желез.

Нечасто: диарея, рвота, отек языка.

Редко: паралитическая кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: холестатическая желтуха, нарушение функции печени, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: повышенное потоотделение.

Нечасто: сыпь, зуд, кожные васкулиты, крапивница.

Редко: фотосенсибилизация, алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: задержка мочи, задержка начала мочеиспускания, поллакиурия.

Редко: глюкозурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: утомляемость.

Редко: гиперпирексия.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: изменение на ЭКГ – удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS.

Нечасто: изменение секреции антидиуретического гормона (АДГ).

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

Синдром «отмены»

После длительного применения при резком прекращении приема могут возникать такие 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. Эти симптомы не свидетельствуют о развитии привыкания к препарату. Редко отдельные случаи маниакального состояния или гипомании возникали в течение 2–7 дней после прекращения длительного лечения трициклическими антидепрессантами. Сообщалось о развитии суицидальных мыслей или поведения в ходе лечения амитриптилином или после его отмены.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Специфического антидота для купирования симптомов острого отравления ТЦА нет.

У взрослых пациентов прием более 500 мг препарата вызывает умеренно выраженную или тяжелую интоксикацию. Передозировка амитриптилином (более 1000 мг) может привести к летальному исходу. Имеется сообщение о фатальной аритмии, возникшей через 56 часов после передозировки амитриптилина.

Симптомы

Симптомы могут развиваться медленно и незаметно, или же резко и внезапно. В течение первых часов наблюдаются сонливость или возбуждение, ажитация и галлюцинации.

Антихолинергические симптомы: мидриаз, тахикардия, задержка мочи, сухость слизистых оболочек, замедление моторики кишечника, судороги, повышение температуры, одышка, дизартрия, судорожные припадки, ригидность мышц, рвота, внезапное угнетение ЦНС. Угнетение сознания вплоть до комы, различной степени тяжести: сонливость, дезориентация, спутанность сознания, ступор, кома, психомоторное возбуждение, галлюцинации, делириозные расстройства, дыхательная недостаточность.

Симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмии (желудочковая тахикардия, нарушения сердечного ритма по типу torsade des pointes, фибрилляция желудочков). На ЭКГ характерно удлинение интервала PR, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, уплощение или инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST и блокада внутрисердечной проводимости различной степени, которая может прогрессировать вплоть до остановки сердца. Расширение комплекса QRS обычно коррелирует с тяжестью токсических эффектов вследствие острой передозировки. Сердечная недостаточность, снижение артериального давления, кардиогенный шок.

Метаболический ацидоз, гипокалиемия и гипонатриемия.

После пробуждения вновь возможна спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации, атаксия.

Лечение

Прекращение лечения амитриптилином.

Госпитализация (в отделение интенсивной терапии). Лечение носит симптоматический и поддерживающий характер. Зондирование и промывание желудка, даже если после приема препарата внутрь прошло длительное время, с предварительным назначением активированного угля. В случае тяжелой интоксикации необходимо вводить 1–3 мг

физостигмина внутривенно. Поскольку физостигмина салицилат быстро метаболизируется, его необходимо вводить повторно, несколько раз, в случае возникновения любого угрожающего жизни осложнения (аритмия, судороги, глубокая кома). Тщательное наблюдение, даже если случай кажется не осложненным. Наблюдение за уровнем сознания, пульсом, артериальным давлением и дыханием. Частый контроль за уровнем электролитов в сыворотке крови и газов крови. Контроль проходимости дыхательных путей при необходимости должен осуществляться с использованием интубации. Для предотвращения возможной остановки дыхания рекомендуется использовать аппарат искусственного дыхания (ИВЛ). Постоянный ЭКГ-мониторинг и контроль функции сердца в течение 3–5 дней. При расширении интервалов QRS, сердечной недостаточности и нарушений сердечного ритма положительного эффекта можно добиться при сдвиге рН в щелочную сторону (за счет введения бикарбоната или умеренной гипервентиляции) и путем быстрой инфузии гипертонического раствора хлорида натрия (100–200 ммоль Na⁺). Возможно применение соответствующих антиаритмиков, например, лидокаина при желудочковых аритмиях в дозе 50–100 мг в/в (1–1,5 мг/кг), затем 1–3 мг/мин методом в/в инфузии.

Амитриптилин не выводится с помощью гемодиализа.

При необходимости применяют кардиоверсию, дефибрилляцию. Циркуляторную недостаточность корректируют с помощью плазмозаменяющих 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики; антидепрессанты; неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов.

Код АТХ: N06AA09

Механизм действия

Амитриптилин – трициклический антидепрессант из группы неизбирательных ингибиторов нейронального захвата моноаминов. Механизм антидепрессивного действия связан с увеличением концентрации норадреналина в синапсах и/или серотонина в центральной нервной системе (ЦНС). 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.

Фармакодинамические эффекты

Обладает сильным периферическим и центральным антихолинергическим действием, обусловленным высоким сродством к м-холинорецепторам; сильным седативным эффектом, связанным со сродством к H₁-гистаминовым рецепторам, и альфа-адреноблокирующим действием. Обладает свойствами антиаритмического лекарственного средства подгруппы Ia, подобно хинидину в терапевтических дозах замедляет желудочковую проводимость (при передозировке может вызвать тяжелую внутрижелудочковую блокаду).

Клиническая эффективность и безопасность

При тревожно-депрессивных состояниях уменьшает тревогу, агитацию и депрессивные проявления. Не ингибирует фермент моноаминоксидазу (МАО). Антидепрессивное действие развивается в течение 2–3 недель после начала применения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

После приема внутрь амитриптилин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность амитриптилина составляет 30–60 %, его активного метаболита нортриптилина – 46–70 %.

Распределение

Концентрация амитриптилина в плазме крови разных пациентов существенно различается. Амитриптилин в значительной степени (на 95 %) связывается с белками плазмы крови. Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) – 0,04–0,16 мкг/мл.

Время достижения максимальной концентрации (T_{Cmax}) после приема внутрь – 4–8 ч, а равновесная концентрация наступает примерно через неделю после начала лечения. Объем распределения равен примерно 5–10 л/кг. Эффективные терапевтические концентрации в

крови для амитриптилина – 50–250 мг/мл, для нортриптилина – 50–150 мг/мл. И амитриптилин, и нортриптилин проникают через плаценту и выводятся с грудным молоком.

Биотрансформация

Амитриптилин метаболизируется в печени и в значительной степени (около 50 %) подвергается метаболизму при первичном прохождении через печень. При этом амитриптилин подвергается N-деметилованию изоферментами цитохрома P450 с образованием активного метаболита – нортриптилина. И амитриптилин, и нортриптилин также подвергаются в печени гидроксированию. N-окси и 10-гидроксиметаболит амитриптилина и 10-гидроксинортриптилин тоже активны. И амитриптилин, и нортриптилин конъюгируются с глюкуроновой кислотой, и эти конъюгаты становятся неактивны. Основным фактором, определяющим почечный клиренс, и, соответственно, концентрацию в плазме крови, является скорость гидроксирования. У небольшой доли людей наблюдается генетически обусловленное замедленное гидроксирование. У пациентов с нарушением функции печени время полувыведения амитриптилина и нортриптилина в плазме крови увеличено.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) из плазмы крови – 9–46 ч для амитриптилина и 18–95 ч для нортриптилина. Выводится амитриптилин преимущественно почками и через кишечник в виде метаболитов. Только небольшая часть принятой дозы амитриптилина выводится через почки в неизменном виде. У пациентов с нарушением функции почек выведение метаболитов амитриптилина и нортриптилина замедлено, хотя метаболизм как таковой не изменяется. Из-за связи с белками крови амитриптилин не удаляется из плазмы крови путем гемодиализа.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

У пожилых пациентов отмечается увеличение $T_{1/2}$ и уменьшение клиренса амитриптилина вследствие снижения скорости метаболизма.

Пациенты с нарушением функции печени

Нарушения функции печени могут приводить к замедлению метаболизма амитриптилина и повышению его плазменных концентраций.

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная недостаточность не влияет на кинетику препарата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактозы моногидрат

Крахмал прежелатинизированный

Кремния диоксид коллоидный (аэросил)

Тальк

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (контурная ячейковая упаковка в пачке).

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Электронная почта: info@alsi.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «АЛСИ Фарма»

Адрес: 125009, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Арбат, ул. Воздвиженка, д. 4/7, стр. 2, помещ. 1/1.

Телефон: +7 (495) 787-70-55

Электронная почта: info@alsi.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска «по рецепту».

Общая характеристика лекарственного препарата Амитриптилин-АЛСИ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).