

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*Внимательно прочитайте эту инструкцию перед тем, как начать прием/применение этого лекарства.*

*Сохраните инструкцию, она может потребоваться вновь.*

*Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*

*Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **АМИТРИПТИЛИН**

**Регистрационный номер:** P N002756/02

**Торговое наименование:** Амитриптилин

**Международное непатентованное наименование:** амитриптилин

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения

**Состав**

1 мл раствора содержит:

Действующее вещество:

амитриптилина гидрохлорид (эквивалентный 10,0 мг амитриптилина) - 11,31 мг.

Вспомогательные вещества:

декстрозы моногидрат (в пересчете на декстрозу) - 40,0 мг, натрия хлорид - 2,6 мг, бензетония хлорид - 0,1 мг, хлористоводородная кислота или натрия гидроксид - до pH 4,0 - 6,0, вода для инъекций - до 1 мл.

**Описание:** прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** антидепрессант

**Код АТХ:** N06AA09

**Фармакологические свойства**

Амитриптилин - трициклический антидепрессант с седативным эффектом.

**Фармакодинамика**

Амитриптилин в одинаковой мере ингибирует обратный захват норадреналина и серотонина в пресинаптическом нервном окончании. Основным метаболитом амитриптилина - нортриптилин - сравнительно сильнее угнетает обратный захват норадреналина чем серотонина. Обладает холинолитической и H<sub>1</sub>-гистаминной активностью. Оказывает мощное антидепрессивное, седативное и анксиолитическое действие.

**Фармакокинетика**

*Всасывание*

Амитриптилин обладает высокой абсорбцией. Время достижения максимальной концентрации ( $T_{C_{max}}$ ) после приема внутрь - 4-8 ч,  $C_{max}$  составляет 0,04-0,16 мкг/мл. Равновесная концентрация достигается примерно через 1-2 недели после начала курсового лечения. Концентрации амитриптилина в тканях выше, чем в плазме. Биодоступность амитриптилина при различных путях введения - 33-62 %, его активного метаболита нортриптилина - 46-70 %. Объем распределения ( $V_d$ ) - 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 гистогематологические барьеры, включая гематоэнцефалический барьер (в т.ч. нортриптилин), проникает через плацентарный барьер, выделяется в грудное молоко в концентрациях, аналогичных плазменным.

#### *Метаболизм*

Метаболизм амитриптилина осуществляется преимущественно за счет деметилирования (изоферменты CYP2D6, CYP3A) и гидроксирования (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-гидросиамитриптилин и цис- и транс-10-гидроксинонортриптилин 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 гидроксирования. У небольшой доли людей наблюдается генетически обусловленное замедленное гидроксирование.

#### *Выведение*

Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) из плазмы крови - 10-28 ч для амитриптилина, для 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 периода полувыведения и уменьшение клиренса амитриптилина вследствие снижения скорости метаболизма.

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

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

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

У больных с нарушением функций почек выведение метаболитов amitриптилина и нортриптилина замедленно, хотя метаболизм как таковой не изменяется. Из-за связи с белками крови amitриптилин не удаляется из плазмы крови путем диализа.

#### **Показания к применению**

Эндогенные депрессии и другие депрессивные расстройства.

#### **Противопоказания**

Гиперчувствительность, инфаркт миокарда (острый и подострый периоды), аритмии, тяжелые нарушения атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости (блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада II степени), 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 препаратов, удлиняющих интервал QT, или вызывающих гипокалиемию, период лактации, детский возраст до 18 лет.

Противопоказано одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и их применение в течение 14 дней до начала и после окончания лечения.

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

#### **С осторожностью**

Судорожные расстройства, хронический алкоголизм, гиперплазия предстательной железы, тяжелые заболевания печени и сердечно-сосудистой системы, бронхиальная астма, маниакально-депрессивный психоз (МДП) и эпилепсия (см. раздел «Особые указания»), угнетение костномозгового кроветворения, гипертиреоз, тиреотоксикоз, задержка мочеиспускания, гипотония мочевого пузыря, стенокардия, повышенное внутриглазное давление, снижение моторной функции желудочно-кишечного тракта (риск возникновения паралитической кишечной непроходимости), шизофрения (хотя при приеме обычно не происходит обострения продуктивной симптоматики), пожилой возраст, беременность, период грудного вскармливания.

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

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение в период беременности не рекомендуется.

Если препарат применяется беременными, необходимо предупредить о высоком риске такого приема для плода, особенно в III триместре беременности. Применение высоких доз трициклических антидепрессантов в III триместре беременности может привести к неврологическим расстройствам у

новорожденного. Зарегистрированы случаи сонливости у новорожденных, чьи матери применяли нортриптилин (метаболит amitриптилина) 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 amitриптилина 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 действие»).

### **Способ применения и дозы**

Назначают внутримышечно и внутривенно.

Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния больного.

При депрессиях, резистентных к терапии: внутримышечно и внутривенно (вводить медленно!) вводят в дозе 10-20-30 мг до 4-х раз в сутки, увеличение дозы следует проводить постепенно, максимальная суточная доза 150 мг; спустя 1-2 недели переходят на прием препарата внутрь.

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.

### *Отмена*

Препарат следует отменять постепенно во избежание развития симптомов «отмены».

*Симптомы «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.

### **Побочное действие**

#### ***Классификация ВОЗ нежелательных побочных реакций по частоте развития***

Очень частые - 1/10 назначений ( $\geq 10\%$ )

Частые - 1/100 назначений ( $\geq 1\%$ , но  $< 10\%$ )

Нечастые - 1/1000 назначений ( $\geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$ )

Редкие - 1/10000 назначений ( $\geq 0,01\%$ , но  $< 0,1\%$ )

Очень редкие - менее 1/10000 назначений ( $< 0,01\%$ )

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* редко - угнетение костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто - увеличение веса; редко - снижение веса, снижение аппетита.

Нарушения психики: часто - спутанность сознания, снижение либидо; нечасто - гипомания, мания, тревога, бессонница, «кошмарные» сновидения; редко - делирий (у пожилых пациентов), галлюцинации (у больных шизофренией).

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - сонливость, тремор, головокружения, головные боли; часто - нарушение концентрации внимания, дисгевзия, парестезии, атаксия; нечасто - судороги.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто - нарушение аккомодации; часто - мидриаз; нечасто - повышение внутриглазного давления.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - шум в ушах.

Нарушения со стороны сердца: очень часто - усиленное сердцебиение, тахикардия, ортостатическая гипотензия; часто - атриовентрикулярная блокада (AV-блокада), блокада ножки пучка Гиса, нарушения внутрисердечной проводимости, регистрируемые лишь на ЭКГ, но не проявляющиеся клинически (увеличение QT интервала, увеличение QRS комплекса); нечасто - артериальная гипертензия; редко - аритмия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - сухость во рту, запор, тошнота; нечасто - диарея, рвота, отек языка; редко - увеличение слюнных желез, паралитическая кишечная непроходимость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: редко - желтуха, нарушение показателей функционального состояния печени, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) крови и трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - гипергидроз; нечасто - кожная сыпь, крапивница, отек лица; редко - алопеция, реакции фотосенсибилизации.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - задержка мочи.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто - эректильная дисфункция; редко - гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - утомляемость; редко - пирексия.

Симптомы отмены: после длительного применения при резком прекращении применения 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.

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.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, **сообщите об этом врачу.**

**Передозировка**

Реакции на передозировку у разных больных существенно различаются.

У взрослых больных прием более 500 мг вызывает умеренно выраженную или тяжелую интоксикацию.

Летальная доза amitriptyline - 1200 мг.

### Симптомы

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

Антихолинергические симптомы: мидриаз, тахикардия, задержка мочеиспускания, сухость слизистых оболочек, повышение температуры, замедление моторики кишечника.

Нейропсихические признаки: судороги, внезапное угнетение центральной нервной системы (ЦНС), снижение уровня сознания вплоть до комы, подавление дыхания.

Симптомы со стороны сердца: По мере нарастания признаков передозировки нарастают изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Аритмии (желудочковая тахикардия, нарушения сердечного ритма по типу Torsade de Pointes, фибрилляция желудочков). На ЭКГ характерно удлинение интервала PR, расширение комплекса QRS, удлинение интервала QT, уплощение или инверсия зубца T, депрессия сегмента ST и блокада внутрисердечной проводимости различной степени, которая может прогрессировать вплоть до остановки сердца, снижения артериального давления, сердечной недостаточности, внутрисердечной блокады, частого пульса.

Расширение комплекса QRS обычно коррелирует с тяжестью токсических эффектов вследствие острой передозировки.

Сердечная недостаточность, снижение АД, кардиогенный шок. Метаболический ацидоз, гипокалиемия.

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

Лечение: прекращение терапии amitriptyline, введение физостигмина 1-3 мг каждые 1-2 часа в/м или в/в, инфузия жидкости, симптоматическая терапия, поддержание артериального давления и водно-электролитного баланса. Показано мониторирование сердечно-сосудистой деятельности (ЭКГ) в течение 5 дней, т.к. рецидив может наступить через 48 часов и позже. Гемодиализ и форсированный диурез, промывание желудка мало эффективны.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Одновременный прием amitriptyline и ингибиторов MAO может вызвать серотониновый синдром (возможны агитация, спутанность сознания, тремор, миоклонус, гипертермия).

Amitriptyline может быть назначен через 14 дней после прекращения лечения необратимыми ингибиторами MAO и как минимум через 1 день после прекращения терапии обратимым ингибитором MAO типа А - моклобемидом. Ингибиторы MAO могут быть назначены через 14 дней после окончания приема amitriptyline.

Amitriptyline может усиливать действие алкоголя, барбитуратов и других веществ, угнетающих ЦНС.

Поскольку трициклические антидепрессанты, в том числе amitриптилин, 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, 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.

Может снижать антигипертензивный эффект гуанетидина, бетанидина, резерпина, клонидина и метилдопы. При одновременном приеме трициклических антидепрессантов необходимо скорректировать противогипертензивную терапию.

При совместном применении с антигистаминными лекарственными средствами (клонидином) 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.

При совместном назначении 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 или индадиона) возможно повышение антикоагулянтной активности последних.

Амитриптилин может усиливать депрессию, вызванную глюкокортикоидными средствами (ГКС).

При совместном 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 amitriptилина пациентам с гиперфункцией щитовидной железы или пациентам, получающим тиреоидные препараты.

Флуоксетин и флувоксамин могут увеличить концентрацию amitriptилина в плазме крови (может потребоваться снижение дозы amitriptилина).

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

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

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

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

Препараты зверобоя продырявленного уменьшают максимальную концентрацию amitriptилина в плазме крови примерно на 20 % за счет активации печеночного метаболизма amitriptилина изоферментом CYP3A4. Что повышает риск возникновения серотонинового синдрома. Эта комбинация может применяться с коррекцией дозы amitriptилина в зависимости от результатов измерения его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении вальпроевой кислоты уменьшается клиренс amitriptилина из плазмы крови, что может приводить к повышению концентрации amitriptилина и его метаболита - нортриптилина. При совместном применении amitriptилина и вальпроевой кислоты следует контролировать концентрации amitriptилина и нортриптилина в сыворотке крови. Может потребоваться снижение дозы amitriptилина.

При одновременном применении amitriptилина 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 крови и средних дозах амитриптилина.

### **Особые указания**

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

Амитриптилин в дозах выше 150 мг/сут снижает порог судорожной активности, поэтому следует учитывать возможность возникновения судорожных расстройств у больных с таковыми в анамнезе, и при повреждениях головного мозга любой этиологии, одновременном применении нейролептиков, в период отказа от этанола или отмены лекарственных средств, обладающих противосудорожными свойствами (бензодиазепины).

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.

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

Возможны сухость во рту и снижение слезообразования с относительным увеличением количества слизи в составе слезной жидкости, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами.

### **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами**

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл в ампулах по 2 мл.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной, или гибкой упаковки на основе фольги алюминиевой, или без фольги.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с инструкцией по применению, ножом или скарификатором ампульным в пачку из картона.

По 20, 50 или 100 контурных ячейковых упаковок с фольгой с 10, 25 или 50 инструкциями по применению, ножами или скарификаторами ампульными в коробки из картона или в ящики из гофрированного картона (для стационара).

При упаковке ампул с насечками, кольцами или точками надлома ножи ампульные или скарификаторы не вкладывают.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25.

Тел./факс (495) 678-00-50/911-42-10.

<http://www.endopharm.ru>.

**Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:**

Федеральное государственное унитарное предприятие «Московский эндокринный завод», 109052, Россия, г. Москва, ул. Новохоловская, д. 25, стр. 1, стр. 2.