Инструкция по применению
Амитриптилин Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг /мл ампулы 2 мл 10 шт

Характеристики



Форма выпуска: Раствор для инъекций
Страна: Россия
Производитель: МОСКОВСКИЙ ЭНДОКРИННЫЙ ЗАВОД
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Амитриптилин
Количество в упаковке: 10

Описание

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Действующее вещество

Амитриптилин

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.

Форма выпуска

Раствор для инъекций

Фармакокинетика

Всасывание Амитриптилин обладает высокой абсорбцией. Время достижения максимальной концентрации (Tcmax) после приема внутрь - 4-8 часов, Cmax 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 (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 гистогематические 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 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-гидросиамитриптилин 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 (T1/2) из плазмы крови - 10-28 часов для амитриптилина, для нортриптилина - 16-80 часов. 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-гидроксиамитриптилина 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 амитриптилина и повышению его плазменных концентраций. Пациенты с нарушениями функции почек У пациентов с нарушением функций 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.

Показания

Эндогенные депрессии и другие депрессивные расстройства.

Способ применения и дозы

Назначают внутримышечно и внутривенно. Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния пациента. 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 пациента не улучшается в течение 3-4 недель лечения, то дальнейшая терапия нецелесообразна. Отмена Препарат следует отменять постепенно во избежание развития синдрома "отмены". 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.

Противопоказания

Гиперчувствительность к амитриптилину или любому из вспомогательных веществ препарата, 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, грудное вскармливание, беременность, детский возраст до 18 лет, одновременное применение с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) и их применение в течение 14 дней до начала и после окончания лечения.

Применение при беременности и кормлении грудью

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 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 действие").

Побочные действия

Нежелательные явления сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения значимости. Частота возникновения побочных эффектов определялась в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, 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 (при шизофрении). 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 Тиса, нарушения внутрисердечной проводимости, регистрируемые лишь на электрокардиограмме (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, часто - воспаление слизистой оболочки полости рта, заболевания десен, необратимый кариес зубов, ощущение жжения во рту, 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. Синдром "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 пациентов существенно различаются. У взрослых пациентов прием более 500 мг вызывает умеренно выраженную или тяжелую интоксикацию. Летальная доза амитриптилина - 1200 мг. Симптомы Симптомы могут развиваться медленно и незаметно, или же резко и внезапно. В течение первых часов наблюдается сонливость или возбуждение, ажитация 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 сердечнососудистой системы. Аритмии (желудочковая тахиаритмия, 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 Т, депрессия сегмента ST и блокада внутрисердечной проводимости различной степени, которая может прогрессировать вплоть до остановки сердца, снижения артериального давления, сердечной недостаточности, внутрижелудочковой блокады, частого пульса. Расширение комплекса QRS обычно коррелирует с тяжестью токсических эффектов вследствие острой передозировки. Сердечная недостаточность, снижение артериального давления (АД), кардиогенный шок. Метаболический ацидоз, гипокалиемия. После пробуждения вновь возможна спутанность сознания, возбуждение, галлюцинации, атаксия. Лечение: прекращение терапии амитриптилином, 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 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. Амитриптилин может усиливать действие алкоголя, барбитуратов и других веществ, угнетающих ЦНС. Поскольку трициклические антидепрессанты, 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, 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 антигипертензивную 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 амитриптилина пациентам с гиперфункцией щитовидной железы или пациентам, получающим тиреоидные препараты. Флуоксетин и флувоксамин могут увеличить концентрацию амитриптилина в плазме крови (может потребоваться снижение дозы амитриптилина). 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 амитриптилина. Для восстановления эффективности или снижения токсичности может быть необходимым уменьшение дозы или эстрогена, или амитриптилина. эстрогенсодержащих пероральных противозачаточных средств. В этом случае необходимо обсудить с гинекологом другие варианты контрацепции. Совместное применение с дисульфирамом и другими ингибиторами ацетальдегидрогеназы может увеличить риск развития психотических состояний и спутанности сознания. При применении амитриптилина совместно 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 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 совместном 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 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 пациентов 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). Лечение амитриптилином в пожилом возрасте должно проходить под тщательным контролем и с применением минимальных доз препарата, повышая их постепенно, во избежание развития делириозных расстройств, гипомании и других осложнений. 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. Сочетание с электросудорожной терапией назначается только при условии тщательного медицинского наблюдения. Может вызывать паралитическую кишечную непроходимость, преимущественно у пациентов с хроническим запором, пациентов пожилого возраста или у пациентов, вынужденных соблюдать постельный режим. 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. Вследствие антихолинергического действия возможно снижение слезоотделения и относительное увеличение вязкости слезной жидкости, что может привести к повреждению эпителия роговицы у пациентов, пользующихся контактными линзами, возможен приступ повышения внутриглазного давления. Также при приеме амитриптилина могут наблюдаться сухость во рту, расширение зрачков, нарушение аккомодации, задержки мочеиспускания, а также сонливость, головокружение, тремор рук, парестезии, аллергические реакции, нарушение сердечного ритма. Сухость во рту может приводить к изменению слизистой оболочки ротовой полости, воспалительным явлениям, ощущению жжения, кариесу зубов. Рекомендуется регулярно проходить

обследование у стоматолога. Во избежание развития синдрома "отмены" у новорожденных (проявляется одышкой, сонливостью, кишечными коликами, повышенной нервной возбудимостью, снижением АД или повышением АД, тремором или спастическими явлениями) прием амитриптилина постепенно отменяется, по крайней мере, за 7 недель до ожидаемых родов. Необходимо тщательное наблюдение за пациентами с гипертиреозом, которым назначается лечение амитриптилином, а также за пациентами, получающими препараты для лечения гипертиреоза. Во время лечения сохраняется возможность суицидальных наклонностей у пациентов с депрессией. Пациенты не должны иметь доступа к большим количествам препарата во время лечения. Когда амитриптилина гидрохлорид используется для лечения депрессивного компонента шизофрении, симптомы психоза могут усиливаться. Таким же образом при маниакально-депрессивном психозе у пациентов может наблюдаться сдвиг в маниакальную фазу. Может усиливаться параноидальный бред, сопровождающийся враждебностью или без нее. В любом из этих случаев рекомендуется снизить дозу амитриптилина или назначить дополнительно транквилизаторы. При развитии маниакального состояния Амитриптилин следует отменить. Возможны случаи развития фатальной аритмии через 56 часов после передозировки амитриптилином. У пациентов с сахарным диабетом лечение амитриптилином может изменить действие инсулина и уровень глюкозы в крови, поэтому может потребоваться корректировка дозы инсулина и/или пероральных гипогликемических средств. Во время лечения амитриптилином следует исключить потребление алкоголя. После длительного применения резкое прекращение терапии амитриптилином у некоторых пациентов может привести к возникновению реакции "отмены". Во избежание последствий рекомендуется постепенная отмена препарата в течение нескольких недель. Амитриптилин повышает риск перелома костей, особенно у пациентов старше 50 лет. Антидепрессанты часто вызывают снижение уровня натрия в крови - гипонатриемию. Это является одной из причин сонливости, а также может вызывать кратковременное помутнение сознания, мышечные спазмы и конвульсии. Люди старшего возраста особенно подвержены такому действию антидепрессантов. Амитриптилин следует осторожно назначать при феохромоцитоме или острой порфирии из-за угрозы обострения заболеваний с развитием криза.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Во время приема амитриптилина запрещается вождение транспортных средств, а также обслуживание механизмов и выполнение других видов работ, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Условия хранения

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