

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

САРОТЕН (SAROTEN®)

Склад:

діюча речовина: амітриптилін;

1 таблетка містить амітриптиліну гідрохлориду відповідно 25 мг амітриптиліну;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний; лактоза, моногідрат; кремнію діоксид колоїдний безводний; целюлоза мікрокристалічна; коповідон; натрію кроскармелоза; магнію стеарат; макрогол 400; OPADRY OY-S-9470 червоно-коричневий.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоно-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів.

Код АТХ N06A A09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амітриптилін являє собою трициклічний антидепресант та анальгетик.

Його антихолінергічні властивості запобігають повторному засвоєнню і, отже, інактивації норадреналіну та серотоніну на нервових рецепторах, що потенціює дію норадреналіну та серотоніну у мозку. В цьому полягає дія амітриптиліну.

Механізм дії також включає блокування іонних каналів натрію, калію та N-метил-D-аспартату (NMDA) на рівні центрального та спинного мозку. Дія норадреналіну, блокування каналів натрію та NMDA – це механізми, які беруть участь у пригніченні невропатичного болю, профілактиці хронічного головного болю напруги та профілактиці мігрені. Знеболювальний ефект амітриптиліну не пов'язаний з його антидепресивними властивостями.

Трициклічні антидепресанти мають різного ступеня спорідненість з мускариновими і гістаміновими H₁-рецепторами.

Антидепресивний та анальгетичний ефекти зазвичай проявляються через 2–4 тижні терапії, седативний ефект при цьому не знижується.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Пероральний прийом препарату в таблетках зумовлює досягнення максимального рівня у сироватці крові приблизно через 4 години ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ години; діапазон 1,93–7,98 години). Після перорального прийому 50 мг середня величина $C_{max} = 30,95 \pm 9,61$ нг/мл, діапазон 10,85–45,70 нг/мл ($111,57 \pm 34,64$ нмоль/л; діапазон 39,06–164,52 нмоль/л). Середня величина абсолютної пероральної біодоступності становить 53 % ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; діапазон 0,219–0,756).

Розподіл.

Уявний об'єм розподілу (V_d) β , оцінений після внутрішньовенного введення, становить 1221 л \pm 280 л; діапазон 769–1702 л (16 ± 3 л / кг).

Зв'язування з протеїнами плазми крові становить приблизно 95 %. Амітриптилін і його основний метаболіт – нортриптилін – проникають крізь плацентарний бар'єр.

У жінок, які годують груддю, амітриптилін і нортриптилін проникають у невеликих кількостях у грудне молоко. Співвідношення концентрації у грудному молоці і сироватці крові у жінок становить 1:1. Розрахункова добова кількість (амітриптилін + нортриптилін), яку отримує немовля, становить приблизно 2 % материнської дози амітриптиліну, перерахованої на масу тіла дитини (у мг/кг).

Біотрансформація. *In vitro* метаболізм амітриптиліну відбувається переважно шляхом деметилювання (CYP2C19, CYP3A) та гідроксилування (CYP2D6) з подальшою кон'югацією з глюкуроною кислотою. При цьому метаболізм характеризується генетично зумовленим поліморфізмом. Основним активним метаболітом є вторинний амін нортриптилін. Нортриптилін являє собою більш потужний інгібітор захоплення норадреналіну, ніж серотоніну, тоді як амітриптилін однаковою мірою успішно пригнічує захоплення обох нейромедіаторів. Інші метаболіти (цис- і транс-10-гідроксіамітриптилін, а також цис- і транс-10-гідроксинортриптилін) характеризуються профілем, ідентичним такому у нортриптиліну, при значно меншій силі дії. Деметилнортриптилін та амітриптилін-N-оксид присутні у плазмі крові лише в незначних кількостях, причому останній з них цілком позбавлений активності. Усі метаболіти мають меншу антихолінергічну активність порівняно з амітриптиліном і нортриптиліном. У плазмі домінує в кількісному відношенні загальний вміст 10-гідроксинортриптиліну, однак більшість метаболітів містяться у кон'югованому стані.

Елімінація.

Час напіввиведення ($t_{1/2\beta}$) для амітриптиліну після перорального прийому становить приблизно 25 годин ($24,65 \pm 6,31$ години, діапазон 16,49–40,36 години). Середня величина системного кліренсу (Cl_s) становить $39,24 \pm 10,18$ Л/г, діапазон 24,53–53,73 Л/г.

Екскреція відбувається переважно із сечею. Виведення амітриптиліну у незміненому стані нирками є незначним (приблизно 2 %).

Стабільні сумарні рівні вмісту амітриптиліну та нортриптиліну у плазмі крові досягаються у більшості пацієнтів протягом 1 тижня. У такому стані рівень у плазмі крові представлений протягом доби приблизно рівною мірою амітриптиліном і нортриптиліном під час лікування з використанням звичайних таблеток препарату 3 рази на добу.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку встановлений триваліший період напіввиведення та зниження орального (Cl_o) кліренсу внаслідок менш інтенсивного метаболізму.

Зниження функції печінки.

Порушення функції печінки може зменшити печінкову екстракцію, що зумовлює більш високий вміст препарату у плазмі крові. Слід з обережністю призначати препарати пацієнтам з печінковою недостатністю.

Зниження функції нирок.

Ниркова недостатність не впливає на кінетику препарату.

Поліморфізм.

Метаболізм препарату залежить від генетичного поліморфізму (ізоензимів CYP2D6 і CYP2C19).

Фармакокінетичний/фармакодинамічний зв'язок. Терапевтична концентрація у плазмі крові при великих депресивних розладах становить 80–200 нг/мл (≈ 280 –700 нмоль/л) (разом для амітриптиліну і нортриптиліну). Рівні понад 300–400 нг/мл пов'язані з підвищеним ризиком порушення провідності серця у вигляді подовження комплексу QRS або ж AV-блокади.

Клінічні характеристики.

Показання.

Великий депресивний розлад.

Нейропатичний біль.

Профілактика хронічного головного болю напруги.

Профілактика мігрені.

Нічний енурез у дітей віком від 11 років за умови відсутності органічної патології (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або будь-якої із допоміжних речовин препарату.

Нещодавно перенесений інфаркт міокарда. Будь-якого роду блокади або порушення ритму серця, а також недостатність коронарних артерій.

Одночасне лікування із застосуванням ІМАО (інгібіторів моноаміноксидази) протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне призначення амітриптиліну та ІМАО може зумовити розвиток серотонінового синдрому (поєднання симптомів, що, можливо, включає тривожне збудження, сплутаність свідомості, тремор, міоклонус і гіпертермію).

Лікування із застосуванням амітриптиліну можна починати через 14 діб після припинення прийому необоротних неселективних ІМАО, а також не менш ніж через 1 добу після припинення застосування препаратів оборотної дії моклобеміду.

Лікування із застосуванням ІМАО можна розпочинати через 14 діб після припинення прийому амітриптиліну.

Тяжкі захворювання печінки.

Дитячий вік до 11 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії

Протипоказані комбінації

Інгібітори МАО (неселективні, а також селективні А [моклобемід] і В [селегілін]) – ризик серотонінового синдрому (див. розділ «Протипоказання»).

Небажані комбінації

Симптоміметичні засоби: амітриптилін здатний потенціювати кардіоваскулярні ефекти адреналіну, ефедрину, ізопреналіну, норадреналіну, фенілефрину і фенілпропаноламіну (які, містяться, наприклад, у складі анестетиків місцевої та загальної дії та назальних деконгестантів).

Блокатори адренергічних нейронів: трициклічні антидепресанти можуть перешкоджати антигіпертензивним ефектам антигіпертензивних засобів центральної дії, таких як гуанетидин, бетанідин, резерпін, клонідин і метилдопа. Рекомендується переглянути усю схему антигіпертензивної терапії під час лікування з використанням трициклічних антидепресантів.

Антихолінергічні засоби: трициклічні антидепресанти здатні потенціювати ефекти таких лікарських засобів стосовно ока, центральної нервової системи, кишечника і сечового міхура; слід уникати одночасного з ними застосування через підвищений ризик паралітичної кишкової непрохідності, гіперпірексії тощо.

Лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT на електрокардіограмі, в тому числі протиаритмічні препарати, такі як хінідин, антигістамінні – астемізол та терфенадин, деякі антипсихотичні ліки (зокрема пімозид та сертиндол), цизаприд, галофантрин та соталол, можуть збільшувати імовірність шлуночкових аритмій у разі прийому разом з трициклічними антидепресантами. Потребує обережності одночасне застосування амітриптиліну та метадоу через можливу додаткову дію на інтервал QT та підвищений ризик виникнення серйозних серцево-судинних подій.

Обережність також рекомендується при одночасному застосуванні амітриптиліну та діуретиків, що спричиняють гіпокаліємію (наприклад, фуросемід).

Тіоридазин: слід уникати одночасного застосування амітриптиліну та тіоридазину (субстрат CYP2D6) через інгібування метаболізму тіоридазину і, як наслідок, підвищений ризик серцевих побічних ефектів.

Трамадол: одночасне застосування трамадолу (субстрат CYP2D6) та трициклічних антидепресантів (ТСАs), таких як амітриптилін, збільшує ризик судомних нападів та серотонінового синдрому. Крім того, ця комбінація може пригнічувати метаболізм трамадолу до активного метаболіту.

Противірибкові засоби, такі як флуконазол (інгібітор CYP2C9) і тербінафін (інгібітор CYP2D6), зумовлюють збільшення рівнів амітриптиліну та нортриптиліну в сироватці крові та вираженість супутньої токсичності. Траплялися випадки непритомності та аритмії типу torsade de pointes.

Комбінації, що вимагають особливої обережності

Депресанти ЦНС: амітриптилін може посилювати седативні ефекти алкоголю, барбітуратів та інших засобів пригнічення ЦНС.

Фармакокінетичні взаємодії

Вплив інших медикаментозних засобів на фармакокінетику амітриптиліну

Трициклічні антидепресанти (ТСА), включаючи амітриптилін, спершу метаболізуються ізоензимами CYP2D6 та CYP2C19 цитохрому P450 печінки, які характеризуються поліморфізмом у популяції. CYP3A4, CYP1A2 та CYP2C9 — інші ізоензими, залучені у метаболізм амітриптиліну.

Інгібітори CYP2D6: ізоензим CYP2D6 може пригнічуватися багатьма лікарськими засобами, наприклад нейрорептиками, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, блокаторами β -адренорецепторів, а також протиаритмічними засобами. Прикладами сильних інгібіторів CYP2D6 є бупропіон, флуоксетин, пароксетин і хінідин. Ці препарати можуть призвести до істотного зменшення обміну речовин та значного підвищення концентрації ТСА в плазмі. Слід контролювати рівень концентрації ТСА в плазмі у разі введення ТСА спільно з іншим препаратом, який, як відомо, є інгібітором CYP2D6. Необхідно встановити дозу амітриптиліну.

Інші інгібітори цитохрому P450: циметидин і метилфенідат, а також препарати блокаторів кальцієвих каналів (наприклад дилтіазем та верапаміл) можуть підвищувати рівні трициклічних антидепресантів у плазмі крові і відповідну токсичність.

Ізоферменти CYP3A4 та CYP1A2 метаболізують амітриптилін в меншій мірі. Проте флувоксамін (сильний інгібітор CYP1A2) збільшує концентрацію амітриптиліну в плазмі, і такої комбінації слід уникати. Клінічно значимі взаємодії можна очікувати при одночасному застосуванні амітриптиліну та сильних інгібіторів CYP3A4, таких як кетоконазол, ітраконазол та ритонавір.

Трициклічні антидепресанти і нейрорептики взаємно пригнічують метаболізм один одного; це може призвести до зниження судомного порога і появи судом. Може бути необхідною корекція доз зазначених лікарських засобів.

Індуктори цитохрому P450: рифампіцин, фенітоїн, барбітурати, карбамазепін та препарати звіробоя (*Hypericum perforatum*) можуть посилювати метаболізм і тим самим зумовлювати зниження вмісту трициклічних антидепресантів у плазмі крові і зменшення антидепресантного ефекту.

У присутності етанолу вільні плазмові концентрації амітриптиліну і концентрації нортриптиліну були збільшені.

Концентрацію амітриптиліну у плазмі можна збільшити за допомогою вальпроату натрію і вальпроміду. Тому рекомендується клінічний моніторинг.

Особливості застосування.

При застосуванні високих доз препарату зростає імовірність розвитку порушень ритму серця і тяжкої артеріальної гіпотензії. Розвиток таких станів можливий також при застосуванні звичайних доз у хворих з уже наявними захворюваннями серця.

Подовження інтервалу QT.

Повідомляють про випадки подовження інтервалу QT та аритмії в післяопераційний період. З обережністю застосовувати пацієнтам зі значною брадикардією, пацієнтам з декомпенсованою серцевою недостатністю або пацієнтам, які одночасно приймають препарати, що продовжують QT. Електролітичні розлади (гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія), як відомо, є факторами, що підвищують проаритмічний ризик.

Застосування анестетиків на тлі терапії три-/тетрациклічними антидепресантами може збільшувати ризик аритмій та артеріальної гіпотензії. По можливості необхідно припинити застосування амітриптиліну за декілька діб до хірургічного втручання. У разі невідкладного оперативного втручання обов'язковим є інформування анестезіолога про лікування амітриптиліном.

Особлива увага потрібна у разі призначення амітриптиліну хворим на гіпертиреоз або ж тим, хто приймає препарати тиреоїдних гормонів, оскільки можливий розвиток аритмій серця.

Хворі літнього віку особливо схильні до розвитку постуральної гіпотензії під час лікування амітриптиліном.

Лікарський засіб слід призначати з обережністю хворим із судомними розладами, затримкою сечі, гіпертрофією передміхурової залози, гіпертиреозом, при наявності параноїдних симптомів, а також тяжких захворювань печінки або серцево-судинної системи, *pylorus stenosis* та *paralytic ileus*.

У пацієнтів з рідкісним станом малої глибини і вузького кута передньої камери ока можливе провокування нападів гострої глаукоми внаслідок дилатації зіниці.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком появи суїцидальних думок, самопошкодження, суїциду (та пов'язаних з ним подій). Такий ризик може існувати аж до досягнення стійкої ремісії. Оскільки поліпшення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або довше, пацієнти повинні бути під пильним контролем, поки таке поліпшення не відбудеться. Із загального клінічного досвіду відомо, що ризик самогубства може посилюватися на початкових етапах одужання. Пацієнти з анамнезом суїцидальних подій або значним ступенем суїцидальних думок до початку лікування, як відомо, схильні до більшого ризику суїциду або спроб суїциду і повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів за участю дорослих пацієнтів із психічними розладами показав підвищений ризик суїцидальної поведінки при застосуванні антидепресантів порівняно з плацебо у пацієнтів віком до 25 років. Уважний нагляд за пацієнтами і, зокрема за тими, хто має високий ризик суїцидальної поведінки, повинен супроводжувати терапію препаратом, особливо на початку лікування та після зміни дози. Пацієнти (і піклувальники) повинні бути попереджені про необхідність моніторингу щодо будь-якого клінічного погіршення, суїцидальної поведінки, думок і незвичайних змін у поведінці та звернення за медичною допомогою, якщо ці симптоми присутні.

У хворих, які страждають на маніакально-депресивні розлади, можливий перехід захворювання до маніакальної фази; з моменту початку маніакальної фази захворювання необхідно припинити терапію амітриптиліном.

Як і інші психотропні засоби, амітриптилін здатний змінювати чутливість організму до інсуліну і глюкози, що потребує корекції протидіабетичної терапії у хворих на цукровий діабет; крім того, депресивне захворювання, власне, може проявлятися змінами балансу глюкози в організмі пацієнта.

Повідомляється про випадки гіперпірексії на тлі застосування трициклічних антидепресантів у разі призначення одночасно з антихолінергічними або нейролептичними лікарськими засобами, особливо при спекотній погоді.

Раптове припинення терапії після тривалого лікування здатне спричинити симптоми відміни у вигляді головного болю, нездужання, безсоння і дратівливості. Такі симптоми не є ознаками медикаментозної залежності.

Амітриптилін слід з обережністю застосовувати пацієнтам, які приймають СІЗЗС.

Нічний енурез

ЕКГ потрібно провести до початку терапії амітриптиліном, щоб виключити синдром подовження інтервалу QT.

Амітриптилін, що застосовується при енурезі, не повинен поєднуватися з антихолінергічним препаратом.

Суїцидальні думки та поведінка також можуть розвиватися під час раннього лікування антидепресантами інших розладів, крім депресії. Тому слід дотримуватися тих самих заходів обережності при лікуванні як хворих на депресію, так і при лікуванні хворих на енурез.

Діти

Довгострокові дані з безпеки стосовно росту, статевого дозрівання, когнітивного та поведінкового розвитку дітей та підлітків відсутні.

Допоміжні речовини: таблетки препарату містять у своєму складі моногідрат лактози. Хворим на рідкісні спадкові порушення у вигляді чутливості до галактози, недостатності лактази або ж мальабсорбції глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існують обмежені клінічні дані щодо застосування амітриптиліну під час вагітності.

Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Амітриптилін не рекомендується призначати у період вагітності, якщо це не є вкрай необхідним. Застосування можливе лише після ретельного вивчення співвідношення ризику/користі.

Під час тривалого прийому та після застосування на останніх тижнях вагітності можуть виникати симптоми абстиненції новонароджених, що може супроводжуватись дратівливістю, гіпертонією, тремором, нерегулярним диханням, розладом пиття і гучним плачем та, можливо, антихолінергічними симптоми (утримання сечі, запор).

Годування груддю

Амітриптилін та його метаболіти виділяються в грудне молоко (0,6–1% дози матері).

Ризик для немовлят не може бути виключений. Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування даним лікарським засобом має бути прийняте з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини та переваги лікування для жінки.

Фертильність

Амітриптилін знижував частоту настання вагітності у щурів.

Немає даних про вплив амітриптиліну на фертильність людини.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Амітриптилін є седативним лікарським засобом. У пацієнта, який отримує психотропний препарат, можна очікувати порушення загальної уваги і здатності до зосередження, що обумовлює небезпеку та заборону керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами. Ці побічні ефекти можуть бути посилені при одночасному вживанні алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Великий депресивний розлад

Лікування слід починати із застосування низьких доз з поступовим їх підвищенням при ретельному спостереженні клінічного ефекту та ознак чутливості до лікарського засобу.

Дорослі

Спочатку 25 мг 2 рази на добу (50 мг на добу). При необхідності дозу можна підвищити на 25 мг кожного другого дня до 150 мг на добу, розділяючи на два прийоми.

Підтримуюча доза відповідає найнижчій ефективній дозі.

Пацієнти віком від 65 років та пацієнти з хворобою серцево-судинної системи

Спочатку 25 мг на добу.

Добову дозу можна підвищити до 100–150 мг на добу, розділивши на два прийоми залежно від індивідуальної реакції пацієнта та переносимості.

Дози вище 100 мг слід застосовувати з обережністю.

Підтримуюча доза відповідає найнижчій ефективній дозі.

Діти

Не слід застосовувати амітриптилін для лікування великого депресивного розладу у дітей та підлітків (віком до 18 років), оскільки безпечність та ефективність застосування препарату у цій віковій категорії пацієнтів не встановлені.

Тривалість терапії

Антидепресантний ефект зазвичай розвивається протягом 2–4 тижнів. Лікування антидепресантами має симптоматичний характер і тому повинно проводитися протягом відповідного проміжку часу, зазвичай до 6 місяців після одужання з метою профілактики рецидиву. У хворих на рецидивуючу (уніполярну) депресію підтримуюча терапія може бути необхідною протягом декількох років для запобігання новим епізодам.

Нейропатичні болі, профілактичне лікування хронічного головного болю напруги та профілактичне лікування мігрені у дорослих

Дозу титрують індивідуально для кожного пацієнта, щоб забезпечити адекватну аналгезію та переносимість побічних реакцій на препарат. Зазвичай найменшу ефективну дозу слід застосовувати протягом найкоротшого терміну, необхідного для лікування симптомів.

Дорослі.

Рекомендовані дози – 25–75 мг на добу, увечері. Дози вище 100 мг слід застосовувати з обережністю.

Початкова доза становить 25 мг, яку приймають ввечері. Дозу можна збільшувати на 25 мг кожні 3–7 днів, за умови нормальної переносимості.

Дозу можна приймати один раз на день або розділити на два прийоми. Разова доза вище 75 мг не рекомендується.

Хворі літнього віку (понад 65 років) та пацієнти з кардіоваскулярними захворюваннями.

Рекомендована початкова доза – 25 мг увечері.

Дози вище 75 мг слід застосовувати з обережністю.

Дозу можна збільшити залежно від індивідуальної реакції пацієнта та переносимості.

Діти

Не слід застосовувати амітриптилін для лікування нейропатичних болів, профілактичного лікування хронічного головного болю напруги та мігрені дітям та підліткам (віком до 18 років), оскільки безпечність та ефективність застосування препарату у цій віковій категорії пацієнтів не встановлені.

Тривалість лікування

Нейропатичний біль

Лікування симптоматичне, тому його слід продовжувати протягом відповідного періоду часу. У багатьох хворих терапія може тривати кілька років. Рекомендується регулярний контроль необхідності продовження лікування.

Профілактичне лікування хронічного головного болю напруги та профілактичне лікування мігрені у дорослих

Лікування слід продовжувати протягом певного періоду часу. Рекомендується регулярний контроль необхідності продовження лікування.

Нічний енурез

Діти

Рекомендовані дози

Діти віком від 11 років: 25–50 мг на добу.

Дозу слід збільшувати поступово.

Лікарський засіб приймають за 1–1,5 години до сну.

До початку терапії амітриптиліном для виключення синдрому подовження інтервалу QT потрібно зробити ЕКГ.

Тривалість лікування

Максимальний період курсу лікування не повинен перевищувати 3 місяці.

Якщо необхідний повторний курс лікування амітриптиліном, медичний огляд слід проводити кожні 3 місяці.

При припиненні лікування дозу амітриптиліну слід знижувати поступово.

Порушення функцій нирок

Пацієнтам із порушенням функцій нирок лікарський засіб можна призначати у звичайних дозах.

Порушення функцій печінки

Рекомендується обережний підбір дози і, якщо можливо, визначення вмісту препарату у сироватці крові.

Інгібітори цитохрому P450 CYP2D6

Залежно від індивідуальної реакції пацієнта можна розглянути питання про зниження дози амітриптиліну у разі одночасного застосування сильного інгібітора CYP2D6 (наприклад бупропіну, кінідину, флуоксетину, пароксетину).

Відомі повільні метаболізатори CYP2D6 або CYP2C19

Пацієнти з відомим повільним метаболізмом CYP2D6 або CYP2C19 можуть мати підвищену концентрацію в плазмі крові амітриптиліну та його активного метаболіту нортриптиліну. Можливе зниження на 50% рекомендованої початкової дози.

Метод застосування

Саротен приймають перорально.

Таблетки слід ковтати, запиваючи водою.

Припинення лікування

У разі припинення лікування слід протягом кількох тижнів поступово зменшувати дозу препарату.

Діти.

Лікування нічного енурезу у дітей віком від 11 років можливе за умови відсутності органічної патології, включаючи *spina bifida*, та супутніх захворювань, та у разі відсутності відповіді на немедикаментозне і медикаментозне лікування, зокрема, спазмолітичними препаратами та препаратами вазопресину.

Цей лікарський засіб повинен призначати лише лікар, який має досвід лікування стійкого енурезу.

Передозування.

Симптоми

Антихолінергічні симптоми: мідріазис, тахікардія, затримка сечі, сухість слизових оболонок та пригнічення моторики кишечника. Можливі судоми, пропасниця, раптовий розвиток пригнічення ЦНС. Зниження свідомості прогресує у кому з пригніченням дихальної функції.

Кардіальні симптоми: аритмії (вентрикулярні тахіаритмії, тріпотіння-мерехтіння, фібриляція шлуночків). На ЕКГ типово виявляється подовжений інтервал PR, розширення комплексу QRS, подовження QT, розширення або інверсія зубця T, депресія сегмента ST, а також різного ступеня серцеві блокади аж до зупинки серця. Розширення комплексу QRS зазвичай чітко корелює з тяжкістю токсичності після гострого перевищення дози. Розвивається серцева недостатність, артеріальна гіпотензія, кардіогенний шок. Наростає метаболічний ацидоз, гіпокаліємія, гіпонатріємія.

Прийом дорослим дози 750 мг і більше може призвести до серйозної токсичності. Ефекти при передозуванні посилюються при одночасному прийомі з алкоголем та іншими психотропними речовинами. Існує значна індивідуальна мінливість у відповіді на передозування. Діти особливо чутливі до кардіотоксичності, судом та гіпонатріємії.

Після пробудження знову можливі сплутаність свідомості, тривожне збудження, галюцинації та атаксія.

Лікування

Пацієнтів слід госпіталізувати (у відділення інтенсивної терапії) та проводити ретельний моніторинг стану навіть за умов очевидно нетяжкого випадку. Лікування має бути симптоматичним і підтримуючим.

Комплекс заходів щодо оцінки та відновлення у найкоротші терміни функцій дихальної та серцево-судинної систем, які слід виконувати та лікувати у випадках, які того потребують. Прохідність дихальних шляхів забезпечувати при необхідності шляхом інтубації. Рекомендується проведення лікування із застосуванням примусової вентиляції легенів для запобігання можливої зупинки дихання.

Провести перевірку сечовини, електролітів та вмісту CO₂ та O₂ в артеріальній крові та ЕКГ. Безперервний ЕКГ-моніторинг слід проводити протягом 3–5 діб. Промити шлунок, якщо протягом однієї години пацієнт отримав потенційно смертельну дозу. Призначити 50 г активованого вугілля протягом однієї години після передозування. Лікування таких ситуацій вирішуватиметься в кожному конкретному випадку:

- розширення інтервалу QRS, серцева недостатність та шлуночкові аритмії;
- циркуляторна недостатність;
- гіпотензія;
- гіпертермія;

- судоми;
- метаболічний ацидоз.

Неспокій та судоми можна лікувати діазепамом.

Оскільки передозування часто навмисне, під час періоду ремісії пацієнти можуть спробувати вчинити самогубство в інший спосіб. Спостерігалися випадки смерті від навмисного або випадкового передозування, які відбулись при застосуванні лікарських засобів цього класу.

Побічні реакції.

Амітриптилін здатний спричинити побічні ефекти, аналогічні тим, що виникають при прийомі інших трициклічних антидепресантів. Деякі з побічних ефектів, що наведені нижче (наприклад головний біль, тремор, порушення концентрації уваги, запор і зниження лібідо), можуть також бути симптомами депресії і зазвичай слабшають у міру поліпшення депресивного стану.

Перелік побічних реакцій, наведений нижче згідно з класами систем органів за класифікацією MedDRA, а саме: дуже часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100); рідкісні (>1/10000, <1/1000); дуже рідкісні (<1/10000), невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

Класи систем органів за MedDRA	Частота	Прояви
З боку системи крові та лімфатичної системи	Рідкісні	Пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія.
З боку метаболізму	Рідкісні	Знижений апетит.
	Невідомо	Анорексія, підвищення або зниження рівня цукру в крові.
З боку психіки	Дуже часто	Агресивність.
	Часто	Стан сплутаності свідомості, зниження лібідо, ажитація.
	Нечасто	Гіпоманія, манія, тривожний стан, безсоння, страшні сновидіння.
	Рідкісні	Делірій (у хворих літнього віку), галюцинації, суїцидальні думки або поведінка*.
	Невідомо	Параноя.
З боку нервової системи	Дуже часто	Сонливість, тремор, запаморочення, головний біль, в'ялість, розлади мовлення (дизартрія).
	Часто	Розлади уваги, дисгевзія, парестезії, атаксія.
	Нечасто	Судоми.
	Дуже рідкісні	Акатизія, полінейропатія
	Невідомо	Екстрапірамідний розлад
З боку органів зору	Дуже часто	Розлади акомодатії.
	Часто	Мідріаз.
	Дуже рідкісні	Гострий напад глаукоми.
	Невідомо	Сухість очей.
З боку органів слуху і вестибулярного апарату	Нечасто	Шум у вухах.
З боку серцево-судинної системи	Дуже часто	Посилене серцебиття, тахікардія.

	Часто	Атріовентрикулярні блокади, блокади ніжок пучка Гіса.
	Нечасто	Стан колапсу, посилення серцевої недостатності.
	Рідкісні	Аритмія.
	Дуже рідкісні	Кардіоміопатія, torsades de pointes.
	Невідомо	Міокардит, спричинений гіперчутливістю до лікарських засобів.
З боку судин	Дуже часто	Ортостатична гіпотензія.
	Нечасто	Артеріальна гіпертензія.
	Невідомо	Гіпертермія.
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Закладеність носа.
	Дуже рідкісні	Алергічні запалення легеневих альвеол і легеневої тканини (альвеоліт, синдром Леффлера).
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Сухість у роті, запор, нудота.
	Нечасто	Діарея, блювання, набряк язика.
	Рідкісні	Збільшення слинних залоз, паралітична кишкова непрохідність.
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Рідкісні	Жовтяниця.
	Нечасто	Печінкова недостатність (наприклад холестатична хвороба печінки)
	Невідомо	Гепатит.
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Дуже часто	Гіпергідроз.
	Нечасто	Висипання, уртикарії, набряк обличчя.
	Рідкісні	Алопеція, реакції фотосенсибілізації.
З боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Порушення сечовипускання
	Нечасто	Затримка сечі.
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	Часто	Еректильна дисфункція.
	Нечасто	Галакторея
	Рідкісні	Гінекомастія.
Загальні розлади	Часто	Втома, відчуття спраги.
	Рідкісні	Пірексія.
Інші прояви	Дуже часто	Збільшення маси тіла.
	Часто	Аномальна кардіограма, інтервал QT на кардіограмі подовжений, комплекс QRS на кардіограмі подовжений, гіпонатріємія
	Нечасто	Збільшення інтраокулярного тиску
	Рідкісні	Зменшення маси тіла. Дисфункція печінки, підвищення лужної фосфатази в крові, підвищення рівня трансаміназ

* Про випадки суїцидальних думок або поведінки повідомлялося протягом лікування або одразу після припинення лікування амітриптиліном (див. розділ «Особливості застосування»). Епідеміологічні дослідження, в основному проведені за участю пацієнтів віком від 50 років, показали підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СИЗЗС і ТСAs. Механізм розвитку цього ризику невідомий.

Звітування про підозрювану побічну реакцію

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після державної реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу проводити постійний моніторинг користі та ризику застосування лікарського засобу.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у недоступному для дітей місці. Лікарський засіб не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка. 100 таблеток у пластиковому контейнері у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Х. Лундбек А/С (H. Lundbeck A/S).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Оттіліавей 9, 2500 Валбі, Данія (Ottiliavej 9, 2500 Valby, Denmark).