

## Склад

*діюча речовина:* amitriptyline;

1 таблетка містить амітриптиліну 25 мг;

*допоміжні речовини:* лактоза, моногідрат; цукор; крохмаль кукурудзяний; желатин; тальк; кальцію стеарат; опадрай II white, що містить: титану діоксид (E-171), тальк, поліетиленгліколь, полівініловий спирт; понсо 4R (E-124); поліетиленгліколь 6000.

## Лікарська форма

Таблетки, вкриті оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки, вкриті оболонкою світло-рожевого кольору. На поперечному розрізі видно два шари, внутрішній шар злегка жовтуватого кольору.

## Фармакотерапевтична група

Антидепресанти. Неселективні інгібітори зворотного захоплення моноамінів. Код АТХ N06A A09.

## Фармакологічні властивості

### *Фармакодинаміка.*

Амітриптилін – це трициклічний антидепресант. Амітриптилін є третинним аміном, посідає центральне місце серед трициклічних антидепресантів, оскільки він приблизно однаково активний *in vivo* як інгібітор захоплення серотоніну і норадреналіну пресинаптичними нервовими закінченнями. Основний метаболіт сполуки нортриптилін є відносно сильнішим інгібітором захоплення норадреналіну, однак також блокує і захоплення серотоніну. Амітриптилін має досить сильні антихолінергічні, антигістамінергічні і седативні властивості і потенціює також ефекти катехоламінів.

Пригнічення фази сну зі швидким рухом очей (ШРО) вважається ознакою антидепресантної активності. Трициклічні антидепресанти, так само як і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та ІМАО, пригнічують фазу ШРО та посилюють глибокий повільно-хвильовий сон.

Амітриптилін підвищує патологічно знижений рівень настрою.

Завдяки своїй седативній дії амітриптилін має особливе значення у терапії при депресіях, що супроводжуються тривожністю, збудженням, занепокоєнням і порушеннями сну. Антидепресивний ефект зазвичай розвивається через 2-4 тижні терапії, седативний ефект при цьому не знижується.

Аналгетичний ефект препарату не пов'язаний з антидепресантним, оскільки аналгезія настає у більш ранні терміни, ніж будь-які зміни настрою, і нерідко у результаті прийому значно меншої дози, ніж це потрібно для забезпечення зміни настрою.

Можливо ефективно лікувати нічний енурез.

### *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 1,03-7,98 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. Зв'язування з протеїнами плазми крові становить приблизно 95 %. Амітриптилін і його основний метаболіт – нортриптилін – проникають крізь плацентарний бар'єр.

Біотрансформація. Метаболізм амітриптиліну відбувається переважно шляхом деметилування (CYP2C19, CYP3A) та гідроксилювання (CYP2D6) з наступною 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, водночас як амітриптилін однаковою мірою успішно пригнічує захоплення обох нейромедіаторів. Подальші метаболіти (цис- і транс-10-гідроксиамітриптилін, 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 незмінному стані нирками є незначним (приблизно 2 %).

У матерів, які годують немовлят груддю, амітриптилін і нортриптилін проникають у невеликих кількостях у грудне молоко. Співвідношення концентрації у молоці і сироватці крові у жінок становить 1:2. Розрахункова добова кількість (амітриптилін + нортриптилін), що надходить немовляті, становить приблизно 2 % дози амітриптиліну матері, віднесеної з масою тіла дитини (у мг/кг).

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.

У пацієнтів літнього віку встановлений триваліший період напіввиведення внаслідок менш інтенсивного метаболізму.

Ураження печінки певного ступеня тяжкості здатне обмежити печінкове поглинання, що зумовлює більш високий вміст препарату у плазмі крові.

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 100-250 нг/мл ( $\approx$ 370-925 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.

## Показання

Тяжка депресія, особливо з характерними ознаками тривожності, збудження та розладів сну.

Депресивні стани у хворих на шизофренію в комбінації з нейролептиком для попередження загострення галюцинацій і параноїдної манії.

Хронічний больовий синдром.

Нічний енурез за умови відсутності органічної патології.

## Протипоказання

Підвищена чутливість до амітриптиліну або до будь-якого зі складових 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 застосування амітриптиліну та ІМАО може зумовити розвиток серотонінового синдрому (поєднання симптомів, що, можливо, включає тривожне збудження, сплутаність, тремор, міоклонус і гіпертермію).

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

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

## Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

### *Фармакодинамічні взаємодії*

### *Протипоказані комбінації*

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

### *Небажані комбінації*

Симпатоміметичні засоби: амітриптилін здатний потенціювати кардіоваскулярні ефекти адреналіну, ефедрину, ізопреналіну, норадреналіну, фенілефрину і фенілпропаноламіну.

Блокатори адренергічних нейронів: трициклічні антидепресанти можуть перешкоджати антигіпертензивним ефектам гуанетидину, бетанідину, резерпіну, клонідину і метилдопи. 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.

Лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу QT електрокардіограми, в тому числі протиаритмічні препарати (хінідин), антигістамінні (астемізол та

терфенадін), деякі антипсихотичні ліки (зокрема, пімозид та сертиндол), цизаприд, галофантрин та соталол можуть збільшувати імовірність шлуночкових аритмій у разі прийому разом з трициклічними антидепресантами.

Противірибкові засоби, такі як флуконазол і тербінафін, зумовлюють збільшення концентрації у сироватці крові трициклічних антидепресантів і вираженості 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 трициклічних антидепресантів*

Трициклічні антидепресанти, включаючи амітриптилін, метаболізуються ізоензимом CYP2D6 цитохрому P450 печінки. CYP2D6 характеризується поліморфізмом у популяції і його активність може пригнічуватися багатьма психотропними, а також іншими лікарськими засобами, як, наприклад, нейролептиками, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну за винятком циталопраму (який є дуже слабким інгібітором ізоензиму), блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів, а також протиаритмічними засобами. Також беруть участь у метаболізмі амітриптиліну ізоензими CYP2C19 і CYP3A.

Барбітурати, так само як і інші стимулятори ензимів, наприклад, рифампіцин та карбамазепін, можуть посилювати метаболізм і тим самим зумовлювати зниження вмісту трициклічних антидепресантів у плазмі крові і зменшення антидепресантного ефекту.

Циметидин і метилфенідат, а також препарати блокаторів кальцієвих каналів підвищують рівні трициклічних сполук у плазмі крові і відповідну токсичність.

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

Такі противірибкові засоби як флуконазол і тербінафін збільшували сироваткові рівні амітриптиліну і нортриптиліну. У присутності етанолу вільні плазмові концентрації амітриптиліну і концентрації нортриптиліну були збільшені.

**Особливості щодо застосування**

Амітриптилін не слід призначати одночасно з ІМАО (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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 із уже наявними захворюваннями серця.

Амітриптилін 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.

Депресія пов'язана з підвищеним ризиком суїциду. Такий ризик може існувати аж до досягнення стійкої ремісії і виникати спонтанно протягом курсу терапії. Оскільки поліпшення може не відбутися протягом перших кількох тижнів лікування або довше, пацієнти повинні бути під пильним контролем, поки таке поліпшення не відбувається.

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 отримувати ретельний моніторинг під час лікування. Метааналіз плацебо-контрольованих клінічних випробувань антидепресантів у дорослих пацієнтів з 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, які мають високий ризик, повинен супроводжувати лікарську терапію, 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.

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.

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

При застосуванні амітриптиліну з приводу депресивного компонента шизофренії можливе посилення психотичних симптомів. Амітриптилін слід призначати у комбінації з нейролептиками.

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

Застосування анестетиків на тлі терапії три-/тетрациклічними антидепресантами може збільшувати ризик аритмій та артеріальної гіпотензії. Якщо є можливість, необхідно припинити застосування амітриптиліну за кілька діб до хірургічного втручання. При неминучості невідкладного оперативного втручання обов'язковим є інформування анестезіолога про лікування 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.

*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.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Таблетки препарату містять у своєму складі понсо 4R (E-124), який може спричиняти алергічні реакції.

### Застосування у період вагітності або годування груддю

Амітриптилін не слід призначати у період вагітності, якщо тільки очікувана користь для пацієнтки не перевищує теоретичного ризику для плода. Призначення високих доз трициклічних антидепресантів у III триместрі вагітності може спричинити нейроповедінкові порушення у новонароджених. У новонароджених, згідно з повідомленнями, встановлено лише випадки сонливості як результат впливу амітриптиліну та затримки сечі як результат впливу нортриптиліну (метаболіт амітриптиліну), якщо препарат був призначений вагітним жінкам до пологів.

Препарат проникає у грудне молоко в низьких концентраціях, тому його вплив на немовля при застосуванні терапевтичних доз є малоймовірним. Отримувана дитиною доза становить приблизно 2 % від дози матері, віднесеної до маси дитини (у мг/кг). За умови клінічної необхідності протягом терапії амітриптиліном годування груддю можна продовжувати, але рекомендується спостереження за немовлям, особливо у перші 4 тижні після народження.

### Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами

Амітриптилін є седативним лікарським засобом. У пацієнта, який отримує психотропний препарат, можна очікувати порушення загальної уваги і здатності до зосередження, що зумовлює небезпеку та заборону керувати автомобілем і працювати з механічним устаткуванням.

### Спосіб застосування та дози

#### *Депресія.*

Лікування слід розпочинати із застосування низьких доз і поступовим їх підвищенням при ретельному спостереженні клінічного ефекту та ознак чутливості до лікарського засобу. Дози понад 150 мг на добу (до 225 мг на добу, а інколи – до 300 мг на добу) слід застосовувати в умовах стаціонару.

*Дорослі:* спочатку 25 мг 3 рази на добу з поступовим підвищенням у разі необхідності на 25 мг кожного другого дня до 150 мг на добу (зрідка до 225-300 мг на добу в умовах стаціонару).

Підтримуюча доза відповідає оптимальній терапевтичній.

*Пацієнти віком від 65 років:* лікування слід розпочинати з приблизно половинної величини рекомендованої дози з поступовим підвищенням у разі необхідності кожного другого дня до 100-150 мг на добу. Додаткову дозу зазвичай слід призначати ввечері. Підтримуюча доза відповідає оптимальній терапевтичній.

*Тривалість терапії.* Антидепресантний ефект зазвичай розвивається протягом 2-4 тижнів. Лікування антидепресантами має симптоматичний характер і тому його слід проводити 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 кількох років для запобігання новим епізодам.

#### *Хронічний больовий синдром.*

*Дорослі.* Спочатку 25 мг увечері. Дозу можна поступово збільшити відповідно до ефекту терапії до максимальної 100 мг увечері.

Для хворих літнього віку лікування слід розпочинати приблизно з половинної величини рекомендованої дози.

*Нічний енурез.*

Діти віком 7-12 років – 25 мг, від 12 років – 50 мг за ½-1 годину до сну.

Тривалість терапії – не більше 3 місяців.

*Порушення функцій нирок:* пацієнтам із порушенням функцій нирок амітриптилін можна призначати у звичайних дозах.

*Порушення функцій печінки:* рекомендується обережний підбір дози і, якщо можливо, визначення вмісту препарату у сироватці крові.

Метод застосування: збільшення дози зазвичай здійснювати за рахунок прийому препарату у вечірній час або перед сном. При підтримуючій терапії загальну добову дозу можна приймати одноразово переважно перед сном. Таблетки слід ковтати, запиваючи водою.

*Припинення лікування:* у разі припинення лікування слід протягом кількох тижнів поступово зменшувати дозу препарату.

## Діти

Амітриптилін не рекомендується для лікування депресії у дітей та підлітків через недостатність даних щодо безпеки та ефективності. Лікування амітриптиліном слід пов'язувати з ризиком кардіоваскулярних побічних явищ у всіх вікових групах.

Амітриптилін можна застосовувати дітям віком від 7 років для лікування нічного енурезу за умов відсутності органічної патології (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## Передозування

*Симптоми:* симптоматика може з'явитися поволі і замасковано, однак часом різко та раптово. У перші часи спостерігається сонливість або ж збудження та галюцинації. Антихолінергічні симптоми представлені мідріазом, тахікардією, затримкою сечі, сухістю слизових оболонок та пригніченням моторики кишечника. Можливі судоми, пропасниця, раптовий розвиток пригнічення центральної нервової системи. Зниження свідомості прогресує до стану коми із пригніченням дихальної функції.

Кардіальні симптоми: аритмії (вентрикулярні тахіаритмії, тріпотіння-мерехтіння, фібриляція шлуночків). На ЕКГ типово проявляється 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. Після пробудження знову можливі сплутаність свідомості, тривожне збудження, галюцинації та атаксія.

*Лікування:* госпіталізація (у відділення інтенсивної терапії). Лікування має симптоматичний і підтримуючий характер. Показані зондове випорожнення шлунка і лаваж, навіть у пізній термін після перорального прийому, а також препарати активованого вугілля. Обов'язковим є ретельний моніторинг стану навіть за умов очевидно нетяжкого випадку. Слід оцінювати стан свідомості, характер пульсу, величину артеріального тиску та функцію дихання; через невеликі проміжки часу слід проводити визначення вмісту електролітів і газів крові. Прохідність дихальних шляхів забезпечувати при необхідності шляхом інтубації. Загалом рекомендується

проведення лікування із застосуванням примусової вентиляції легенів для запобігання можливій зупинці дихання. Безперервний ЕКГ-моніторинг слід проводити протягом 3-5 діб. При розширенні інтервалу QRS, серцевій недостатності та шлуночкових аритміях може бути ефективним зсув рН крові у лужний бік (призначення розчину бікарбонату або проведення гіпервентиляції) зі швидким введенням гіпертонічного розчину натрію хлориду (100-200 ммоль Na<sup>+</sup>). При шлуночкових аритміях можливе застосування традиційних протиаритмічних засобів, як, наприклад, 50-100 мг лідокаїну (1-1,5 мг/кг) внутрішньовенно з подальшою інфузією зі швидкістю 1-3 мг/хв.

У разі необхідності застосовувати кардіоверсію та дефібриляцію. Циркуляторну недостатність корегувати за допомогою плазмозамінників, а у тяжких випадках – шляхом інфузії добутаміну (спочатку зі швидкістю 2-3 мкг/кг/хв) зі збільшенням дози залежно від ефекту. Збудження та судоми можуть бути припинені за допомогою призначення діазепаму.

Чутливість до перевищення дози є значною мірою індивідуальною. Діти при цьому особливою мірою схильні до розвитку явищ кардіотоксичності та судом.

У дорослих дози понад 500 мг можуть спричинити інтоксикації середнього і тяжкого ступеня, дози ж незначно менші за 1000 мг були летальними.

### Побічні ефекти

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

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* пригнічення кісткового мозку, агранулоцитоз, лейкопенія, еозинофілія, тромбоцитопенія.

*З боку метаболізму:* знижений апетит.

*З боку психіки:* стан сплутаності свідомості, зниження лібідо, гіпоманія, манія, тривожний стан, безсоння, страшні сновидіння, делірій (у пацієнтів літнього віку), галюцинації (у хворих на шизофренію), суїцидальні думки або поведінка\*.

*З боку нервової системи:* сонливість, тремор, запаморочення, головний біль, розлади уваги, дисгевзія, парестезії, атаксія, судоми.

*З боку органів зору:* розлади акомодатії, мідріаз, збільшення внутрішньоочного тиску, ксерофтальмія.

*З боку органів слуху і вестибулярного апарату:* шум у вухах.

*З боку кардіологічної системи:* посилене серцебиття, тахікардія, атріовентрикулярні блокади, блокади ніжок провідної системи, порушення показників електрокардіографії (подовження інтервалу QT та комплексу QRS), аритмія.

*З боку судин:* ортостатична гіпотензія, артеріальна гіпертензія.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* сухість у роті, запор, нудота, діарея, блювання, набряк язика, збільшення слинних залоз, паралітична кишкова непрохідність.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* жовтяниця, порушення показників функціонального стану печінки, підвищення активності лужної фосфатази крові і трансаміназ.



*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* гіпергідроз, висипання, уртикарії, набряк обличчя, алопеція, реакції фотосенсибілізації.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* затримка сечі.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* еректильна дисфункція, гінекомастія.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції.

*Загальні розлади:* втома, пірексія.

*Інші прояви:* збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

\* Про випадки суїцидальних думок або поведінки повідомлялося протягом лікування або одразу після припинення лікування амітриптиліном (див. розділ «Особливості застосування»).

Епідеміологічні дослідження, в основному проведені у пацієнтів віком від 50 років, показали підвищений ризик переломів кісток у пацієнтів, які отримують СІЗЗС і ТЦА. Механізм розвитку цього ризику невідомий.

#### Термін придатності

4 роки.

#### Умови зберігання

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### Упаковка

Таблетки № 25 у банках або контейнерах; № 10 у блістерах; № 10x5 у блістерах у коробці.

#### Категорія відпуску

За рецептом.