

Amytril[®]
cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

**MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE
SAÚDE**

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Amytril[®]**

cloridrato de amitriptilina

25 mg e 75 mg**APRESENTAÇÕES**

Comprimidos revestidos de 25 mg

Embalagem contendo 20 ou 200 comprimidos

Comprimidos revestidos de 75 mg

Embalagem contendo 20 ou 200 comprimidos

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)****USO ADULTO (75mg)****COMPOSIÇÃO:**

Cada comprimido revestido de Amytril 25 mg contém:

cloridrato de amitriptilina 25 mg

excipientes q.s.p 1 comp

(Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante alumínio laka amarelo N. 10, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, corante alumínio laka azul N.2, macrogol 6000, água para injetáveis, álcool etílico)

Cada comprimido revestido de Amytril 75 mg contém:

cloridrato de amitriptilina 75 mg

excipientes q.s.p 1 comp

(Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol 6000, água para injetáveis, álcool etílico)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÃO**O Amytril[®] é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.**2. RESULTADO DA EFICÁCIA**

A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.

Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.

Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente¹.

Mishra PC et cols. Therapeutic trial of amitryptyline in the treatment of nocturnal enuresis – a controlled study. Indian Pediatrics 1980; 17 (3): 279-85

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em número das noites sem

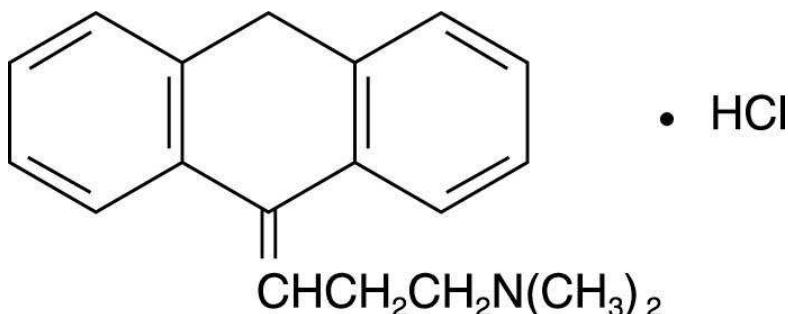
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Unidade Corifeu – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p < 0,001$)².

Lines DR. A double-blind trial of amitryptyline in enuretic children. The Medical Journal of Australia 1968; 2 (7): 307-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é C₂₀H₂₃N.HCl e a fórmula estrutural é:



Farmacologia

A amitriptilina inibe o mecanismo de bomba da membrana responsável pela captação da norepinefrina e serotonina nos neurônios adrenérgicos e serotonérgicos. Farmacologicamente, essa atividade pode potencializar ou prolongar a atividade neural, uma vez que a recaptação dessas aminas biogênicas é fisiologicamente importante para suprir suas ações transmissoras. Alguns acreditam que essa interferência na recaptação da norepinefrina e/ou serotonina é a base da atividade antidepressiva da amitriptilina.

Farmacocinética

A amitriptilina é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas atingem ápice dentro de 6 horas após a dose oral.

Metabolismo

A amitriptilina sofre intenso metabolismo de primeira passagem, e é desmetilada no fígado pelas isoenzimas do citocromo P450 (CYP3A4, CYP2C9, E CYP2D6), em seu metabólito primário, nortriptilina. Outras vias de metabolização da amitriptilina incluem a hidroxilação pela CYP2D6 e a N-oxidação; a nortriptilina segue vias similares. A amitriptilina é excretada na urina, principalmente sob a forma de seus metabolitos, livres ou em forma conjugada. A amitriptilina e a nortriptilina são amplamente distribuídas por todo o corpo e são extensivamente ligadas às proteínas do plasma e teciduais. A variação da meia-vida de eliminação da amitriptilina foi estimada em cerca de 9 a 25 horas, que pode ser consideravelmente estendida em caso de sobredosagem. As concentrações plasmáticas de amitriptilina e nortriptilina podem variar amplamente entre os indivíduos e nenhuma correlação simples com uma resposta terapêutica foi estabelecida.

Eliminação

Em torno de 50 a 66% do medicamento é excretado na urina dentro de 24 horas como glicuronídeo ou sulfato conjugado de metabólitos. Uma pequena quantidade de fármaco não alterado é excretado na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoaminoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

Veja Gravidez em advertências.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropíncica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.

Foi relatada a ocorrência de um caso de arritmia fatal em um período de até 56 horas após a administração de uma superdose de amitriptilina.

Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos estão sob risco de desenvolver hipotensão ou arritmias cardíacas durante a anestesia. Podem, inclusive, potencializar os efeitos de drogas vasopressoras, que podem ser necessárias durante o procedimento.

Cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina e redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.

A amitriptilina é considerada insegura para uso por pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).

Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolepticas, particularmente durante o calor.

O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades cujo risco aumenta pela diminuição do estado de alerta.

Doenças Cardiovasculares

Os pacientes com distúrbios cardiovasculares devem ser observados atentamente. Os antidepressivos tricíclicos (inclusive o cloridrato de amitriptilina) têm mostrado produzir arritmia, taquicardia sinusal e prolongamento do tempo de condução, particularmente quando ministrados em doses altas. Têm sido relatados infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral com medicamentos desta classe.

Doenças Endócrinas

É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.

É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central

A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.

Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranoides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez

Categoria de risco C

Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas; portanto, ao administrar a medicação as pacientes grávidas ou mulheres que podem engravidar, os possíveis benefícios devem ser confrontados contra os eventuais riscos para a mãe e a criança.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Amamentação

A amitriptilina é detectável no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em crianças, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco**Uso Pediátrico**

Em vista da falta de experiência com o uso desta substância no tratamento da depressão em crianças, o seu uso não é recomendado para pacientes deprimidos com menos de 12 anos de idade.

Uso em Idosos

Em geral, recomendam-se as posologias mais baixas para estes pacientes. Para adolescentes e pacientes idosos que podem não tolerar doses mais altas, 50 mg por dia podem ser satisfatórios. A dose diária necessária pode ser administrada em doses divididas ou como uma única dose.

“Este medicamento contém LACTOSE”.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Outros Antidepressivos: a potência de Amytril® é tal que a adição de outros medicamentos antidepressivos ao seu esquema geralmente não resulta qualquer benefício terapêutico adicional; ao contrário, têm sido relatadas reações indesejáveis após o uso combinado de antidepressivos com outros mecanismos de ação. Consequentemente, o uso combinado de cloridrato de amitriptilina com outros antidepressivos deveria ser realizado somente com o devido reconhecimento da possibilidade de potencialização e com amplos conhecimentos acerca da farmacologia desses medicamentos. Não há indícios de eventos adversos quando os pacientes que recebiam cloridrato de amitriptilina mudaram seu tratamento imediatamente para protriptilina ou vice-versa.

Guanetidina: a amitriptilina pode bloquear a ação anti-hipertensiva da guanetidina ou de compostos de ação similar.

Agentes Anticolinérgicos/Simpatomiméticos: quando a amitriptilina é administrada concomitantemente com agentes anticolinérgicos ou simpatomiméticos, incluindo epinefrina combinada com anestésico local, são necessários supervisão próxima e cuidadoso ajuste na posologia. Pode ocorrer íleo paralítico em pacientes que tomam antidepressivos tricíclicos em combinação com medicamentos anticolinérgicos.

Depressores do Sistema Nervoso Central: a amitriptilina pode aumentar a resposta ao álcool e os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC. É aconselhável precaução se o paciente receber concomitantemente grande dose de etclorvinol, haja vista que foi relatado delírio transitório em pacientes que foram tratados com 1 g de etclorvinol e 75-150 mg de amitriptilina.

Dissulfiram: foi relatado delírio após administração concomitante de amitriptilina e dissulfiram.

Terapia por Eletrochoque: a administração concomitante de amitriptilina e terapia por eletrochoque pode aumentar os danos da terapia; por isso, este tratamento deverá ser limitado aos pacientes para os quais seja essencial.

Analgésicos: os antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco de tontura em pacientes que recebem tramadol.

Medicamento Metabolizado pelo Citocromo P450 2D6: o uso concomitante de antidepressivos tricíclicos com substâncias que podem inibir o citocromo P450 2D6 (por exemplo: quinidina, cimetidina) e aquelas que são substratos para P450 2D6 (vários outros antidepressivos, fenotiazinas e os antiarrítmicos Tipo 1C propafenona e flecainida) pode requerer doses mais baixas que a normalmente prescrita para qualquer antidepressivo tricíclico ou outro medicamento. Sempre que uma dessas outras medicações é retirada da terapia combinada, pode ser necessário o aumento da dose do antidepressivo tricíclico. Apesar de todos os inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRIs), tais como a fluoxetina, a sertralina e a paroxetina inibirem o citocromo P450 2D6, o grau de inibição pode variar.

Síndrome da serotonina: a “síndrome da serotonina” (alterações de cognição, comportamento, função do sistema nervoso autônomo e atividade neuromuscular) foi relatada quando a amitriptilina foi administrada concomitantemente com outras substâncias que aumentam a serotonina.

Pacientes em tratamento com o medicamento não devem ingerir bebidas alcoólicas, pois pode ocorrer potencialização dos efeitos do álcool.

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conserve o medicamento em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C e proteja-o da luz e umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, sulcado, de cor amarela.

Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, sulcado, de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Considerações posológicas: deve-se administrar uma dose baixa no início do tratamento e aumentá-la gradualmente, observando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer indício de intolerância.

Depressão

Dose Inicial para Adultos em Ambulatório: 75 mg/dia em doses fracionadas podendo ser aumentada até 150 mg/dia. Os aumentos são feitos, de preferência, nas doses do início da noite e/ou na hora de deitar. O efeito sedativo é, em geral, manifestado rapidamente e a atividade antidepressiva aparece dentro de 3 a 4 dias, podendo levar até 30 dias para desenvolver-se totalmente. Um método alternativo pode ser o de iniciar o tratamento com 50 a 100 mg à noite, ao deitar-se, podendo, esta dose, ser aumentada de 25 a 50 mg por noite até 150 mg/dia.

Dose de Manutenção para Adultos em Ambulatório: 50 a 100 mg/dia, de preferência à noite em uma única dose diária. Alcançada a melhora, reduzir até a mínima dose necessária. É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.

Dose para Pacientes Hospitalizados: início de 100 mg/dia, gradualmente aumentados segundo a necessidade até 200 mg/dia. Alguns pacientes necessitam de 300 mg/dia.

Dose para Adolescentes e Idosos: Estes grupos de pacientes geralmente apresentam tolerância reduzida aos antidepressivos tricíclicos e, por isso, doses de 10 a 50 mg diárias de amitriptilina podem ser mais adequadas, administradas de forma fracionada ou em dose única diária, preferencialmente ao dormir. Metade da dose usual de manutenção geralmente é suficiente.

Uso em crianças: em razão da falta de experiência com este medicamento na terapia da depressão infantil, não se recomenda o uso para tratamento da depressão em crianças menores de 12 anos.

Enurese Noturna

Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 10 anos e de 25 a 50 mg ao deitar para crianças a partir de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.

As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

Níveis Plasmáticos

Em virtude da ampla variação na absorção e na distribuição dos antidepressivos tricíclicos nos líquidos orgânicos, é difícil correlacionar diretamente os níveis plasmáticos e o efeito terapêutico. Entretanto, a determinação dos níveis plasmáticos pode ser útil na identificação de pacientes que apresentam efeitos tóxicos e podem ter níveis excessivamente altos, ou nos pacientes em que se suspeita falta de absorção ou não adesão ao tratamento. Os ajustes posológicos devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do paciente e não com base nos níveis plasmáticos.

-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): Xerostomia, sonolência, tontura, alteração do paladar, ganho de peso, aumento do apetite, cefaleia.

Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): Sintomas de Parkinson, visão turva, bradicardia, arritmia, hipotensão, impotência sexual, alucinações, tremores involuntários, micção dolorosa ou difícil, nervosismo, confusão, problemas sexuais, lentificação do trânsito intestinal, insônia, transpiração, vômitos, azia, diarreia.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000): (todas de intensidade grave)

Síndrome serotoninérgica, zumbido, infarto do miocárdio, bloqueio cardíaco, sinais elétricos cardíacos anormais, prolongamento do intervalo QT no ECG, acidente vascular encefálico, edema testicular, aumento dos seios, descarga mamilar em mulheres não lactantes e em homens, fotosensibilidade, alergia cutânea, prurido intenso, queda de cabelos, concussão, hiperbilirrubinemia, urticária, síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético, agranulocitose, distúrbios sanguíneos, ansiedade, ideação suicida, hipertensão arterial, taquicardia e palpitação.

Freqüência das Reações Adversas	
> 1/10 (> 10%)	muito comum
> 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%)	comum (freqüente)
> 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%)	incomum (Infreqüente)
> 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%)	rara
< 1/10.000 (< 0,01%)	muito rara

Nota: foram incluídas na relação que se segue algumas reações adversas que não foram relacionadas com esta substância específica; entretanto, as similaridades farmacológicas entre os antidepressivos tricíclicos requerem que cada uma dessas reações seja considerada quando a amitriptilina é administrada.

Cardiovasculares: hipotensão, síncope, hipertensão, taquicardia, palpitação, infarto do miocárdio, arritmias, bloqueio cardíaco, acidente vascular cerebral, alterações não específicas no ECG e alterações na condução AV.

Relacionadas ao SNC e Neuromusculares: estados confusionais, distúrbios de concentração, desorientação, delírios, alucinações, excitação, ansiedade, inquietação, sonolência, insônia, pesadelos, torpor, formigamento e parestesias das extremidades, neuropatia periférica, falta de coordenação, ataxia, tremores, coma, tonturas, alteração dos traçados do EEG, sintomas extrapiramidais (incluindo movimentos involuntários anormais e discinesia tardia), disartria e zumbidos.

Anticolinérgicas: secura na boca, turvação visual, midríase, distúrbios da acomodação, aumento da pressão intra-ocular, constipação, íleo paralítico, hiperpirexia, retenção urinária, dilatação do trato urinário.

Alérgicas: erupção cutânea, prurido, urticárias, fotos sensibilização, edema da face e da língua.

Hematológicas: depressão da medula óssea (incluindo agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia).

Gastrintestinais: náusea, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, alteração do paladar, diarréia, tumefação da parótida, língua negra e, raramente, hepatite (inclusive disfunção hepática e icterícia).

Endócrinas: aumento ou diminuição da libido, elevação ou redução dos níveis da glicemia e síndrome da secreção inapropriada do ADH (hormônio antidiurético). Ainda no homem: tumefação testicular, ginecomastia e impotência; e na mulher: aumento das mamas e galactorréia;

Outras: tontura, fraqueza, fadiga, cefaléia, aumento ou perda de peso, edema, aumento da transpiração e da freqüência urinária e alopecia.

- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 Unidade II – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 Unidade III – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 Unidade Corifeu – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Sintomas Causados pela Interrupção do Medicamento: a interrupção abrupta do tratamento após administração prolongada pode produzir náusea, cefaléia e mal-estar. Observou-se que a redução gradual da posologia em duas semanas produz sintomas transitórios que compreendem irritabilidade, inquietação e distúrbios do sono e dos sonhos; esses sintomas não são indicativos de dependência. Raros casos de mania ou hipomania foram relatados entre 2 a 7 dias após a interrupção da terapia crônica com os antidepressivos tricíclicos.

Na Enurese: as doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com as que são utilizadas no tratamento da depressão, mesmo considerando as diferenças de idade e de peso. Consequentemente, as reações adversas são ainda menos frequentes do que as observadas quando se utiliza o medicamento no tratamento da depressão. Quando ocorrem, as mais comuns são:

1. Sonolência - É improvável constituir desvantagem quando o medicamento é tomado ao deitar (nesse caso, na verdade, pode ser vantajoso).
2. Efeitos Anticolinérgicos - Também pode ser vantajoso, pois há muito tempo os anticolinérgicos são utilizados no tratamento da enurese.

As únicas outras reações adversas relatadas com as doses de Amytril® recomendadas para enurese têm sido sudorese e prurido moderados; estas, no entanto, têm ocorrido com pouca frequência.

Relação Causal Desconhecida: as seguintes reações adversas adicionais estão sendo reportadas; porém, a relação causal da terapia com a amitriptilina não tem sido estabelecida:

Organismo como um todo: síndrome tipo lúpus (artrite migratória, ANA positivo e fator reumatoide).

10. SUPERDOSE

Pode ocorrer mortes por superdose com essa classe medicamentosa. A ingestão de mais de uma medicação (incluindo álcool) é comum em superdose deliberada de antidepressivo tricíclico. Como o tratamento da superdose é complexo e variado, é recomendado que o médico contate um centro de controle toxicológico para obter informação atualizada sobre o tratamento mais adequado. Os sinais e sintomas de toxicidade desenvolvem-se rapidamente depois da superdose com um antidepressivo tricíclico; portanto, é necessário monitoramento hospitalar o mais rápido possível.

Manifestações

As manifestações críticas de superdose incluem: arritmias cardíacas, hipotensão grave, convulsões e depressão do SNC, inclusive coma. Alterações no eletrocardiograma, particularmente no eixo ou na duração do segmento QRS, são indicadores clinicamente significativos da toxicidade do antidepressivo tricíclico. Outros sinais de superdose podem incluir: confusão, distúrbio de concentração, alucinações visuais transitórias, dilatação das pupilas, agitação, hiperreflexia, estupor, sonolência, rigidez muscular, vômito, hipotermia, hiperpirexia ou quaisquer dos sintomas citados em Reações Adversas.

Conduta

Geral

Obtenha um ECG e inicie imediatamente o monitoramento cardíaco. Proteja a via respiratória do paciente, estabeleça um acesso intravenoso e inicie a descontaminação gástrica. É necessário um mínimo de seis horas de observação com monitoramento cardíaco e observação de sinais de depressão do SNC ou depressão respiratória, hipotensão, arritmias cardíacas e/ou bloqueios de condução e tonturas. Se ocorrerem sinais de toxicidade durante esse período, é necessário estender o monitoramento. Foram relatados casos de pacientes que sucumbem a arritmias fatais tardivamente após a superdose. Esses pacientes apresentaram evidência clínica de envenenamento significativo antes da morte e a maioria recebeu descontaminação gastrintestinal inadequada. O monitoramento do nível plasmático da medicação não deve determinar a conduta do tratamento do paciente.

Descontaminação Gastrintestinal

Todos os pacientes com suspeita de superdose de antidepressivo tricíclico devem ser submetidos a descontaminação gastrintestinal, que deve incluir grande volume de lavagem gástrica, seguido por carvão ativado. Se a consciência for alterada, a via respiratória deve ser protegida antes da lavagem. A êmese é contraindicada.

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq 0,10$ segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com freqüente monitoramento do pH. É indesejável um pH $>7,60$ ou uma pCO₂ < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretilium ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).

Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

SNC

Em pacientes com depressão do SNC, entubação precoce é aconselhável em razão do potencial para deterioração abrupta. As convulsões devem ser controladas com benzodiazepinas ou, se estas forem ineficazes, outros anticonvulsivantes (por exemplo: fenobarbital, fenitoína). A fisostigmina não é recomendada, exceto para tratar sintomas de risco de vida que foram indiferentes a outras terapias, e somente deve ser realizada após consulta criteriosa a um centro de controle de toxicologia.

Acompanhamento Psiquiátrico

Considerando que a superdose é frequentemente premeditada, os pacientes podem tentar suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Orientação psiquiátrica pode ser conveniente.

Conduta Pediátrica

Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico conte um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS 1.0298.0225

Farm. Resp: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira – SP

CNPJ nº: 44734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 7011918

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo/cartucho

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/06/2014.



-
- Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 14, Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
 - Unidade II** – Av. Paoletti, 363, Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13970-000 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
 - Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
 - Unidade Corifeu** – Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847, Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05581-001 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	24/06/2014		10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12		Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP e VPS	Comprimidos revestidos de 25 e 75 mg Embalagem contendo 20 ou 200 comprimidos revestidos.