

Anexo I

Lista das denominações, formas farmacêuticas, dosagens, vias de administração dos medicamentos, titulares das autorizações de introdução no mercado nos estados membros

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Áustria	Lundbeck Austria GmbH Dresdner Strasse 82 1200 Vienna Austria	Saroten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Áustria	Lundbeck Austria GmbH Dresdner Strasse 82 1200 Vienna Austria	Saroten	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Áustria	Lundbeck Austria GmbH Dresdner Strasse 82 1200 Vienna Austria	Saroten Retard	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Áustria	Lundbeck Austria GmbH Dresdner Strasse 82 1200 Vienna Austria	Saroten Retard	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Bélgica	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Bélgica	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Bélgica	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex Diffucaps	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Bélgica	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex Diffucaps	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Chipre	C. G. Papaloisou Ltd. Office address: 35 Kilkis Avenue 2234 Latsia Cyprus Mail address: P.O. Box 1711 2261 Latsia Cyprus	Saroten Retard	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Chipre	C. G. Papaloisou Ltd. Office address: 35 Kilkis Avenue 2234 Latsia Cyprus Mail address: P.O. Box 1711 2261 Latsia Cyprus	Saroten Retard	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Dinamarca	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Dinamarca	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Dinamarca	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten Retard	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Dinamarca	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten Retard	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Estónia	H. Lundbeck A/S Ottiliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten Retard	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Alemanha	Bayer Vital GmbH Medizin/Zulassung 51368 Leverkusen Germany	Saroten Tabs	50 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Alemanha	Bayer Vital GmbH Medizin/Zulassung 51368 Leverkusen Germany	Saroten retard Tabs	75 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral	
Alemanha	Bayer Vital GmbH Medizin/Zulassung 51368 Leverkusen Germany	Saroten 2 ml	50mg/2ml	Solução injetável	Via intramuscular via intravenosa	25 mg/ml
Grécia	PNG GEROLYMATOS MEDICAL AE, ASKLIPIOU 13, KRYONERI 14568	SAROTEN	25 mg.	Cápsula de libertação modificada	Via oral	
Grécia	PNG GEROLYMATOS MEDICAL AE, ASKLIPIOU 13, KRYONERI 14568	SAROTEN	75 mg	Cápsula de libertação modificada	Via oral	

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Grécia	PNG GEROLYMATOS MEDICAL AE, ASKLIPIOU 13, KRYONERI 14568	SAROTEN	25 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Grécia	PNG GEROLYMATOS MEDICAL AE, ASKLIPIOU 13, KRYONERI 14568	SAROTEN	10 mg	Comprimido revestido	Via oral	
Luxemburgo	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Luxemburgo	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Luxemburgo	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex Diffucaps	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Luxemburgo	Lundbeck S.A. Avenue Molière 225 1050 Brussels Belgium	Redomex Diffucaps	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Países Baixos	Lundbeck B.V. Gebouw Jupiter Herikerbergweg 100 Postbus 12021 1100 AA Amsterdam The Netherlands	Sarotex Retard 25	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	

Estado Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Conteúdo (Concentração)
Países Baixos	Lundbeck B.V. Gebouw Jupiter Herikerbergweg 100 Postbus 12021 1100 AA Amsterdam The Netherlands	Sarotex Retard 50	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Noruega	H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 2500 Valby Denmark	Sarotex	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Noruega	H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 2500 Valby Denmark	Sarotex	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Noruega	H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 2500 Valby Denmark	Sarotex Retard	25 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Noruega	H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 2500 Valby Denmark	Sarotex Retard	50 mg	Cápsula de libertação prolongada, dura	Via oral	
Suécia	H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten	10 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	
Suécia	H. Lundbeck A/S Ottliavej 9 2500 Valby Denmark	Saroten	25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico bem conhecido com um mecanismo de ação e um uso bem estabelecidos (Brunton 2011). A amitriptilina é uma amina terciária que atua sobretudo como um inibidor da recaptação da serotonina-norepinefrina. O seu principal metabolito, a nortriptilina, é um inibidor da recaptação da norepinefrina mais potente e seletivo, embora continue a bloquear a captação da serotonina. A amitriptilina tem fortes propriedades anticolinérgicas, anti-histaminérgicas e sedativas e potencia os efeitos das catecolaminas.

A amitriptilina foi aprovada pela primeira vez nos EUA em 1961. Na União Europeia (UE), o medicamento originador da amitriptilina é comercializado como Saroten (e nomes associados, incluindo Saroten Retard, Saroten Tabs, Sarotex, Sarotex Retard, Redomex e Redomex Diffucaps). A amitriptilina está autorizada nos seguintes Estados-Membros da UE: AT, BE, CY, DK, DE, EE, EL, LU, NL, NO e SE. Outros medicamentos que contêm amitriptilina estão também autorizados na UE sob diferentes nomes comerciais. A amitriptilina está autorizada a nível mundial em mais de 56 países.

O Saroten está disponível para administração por via oral em comprimidos revestidos por película e cápsulas e comprimidos de libertação modificada, com dosagens que incluem 10, 25, 50 e 75 mg. Está também disponível na forma de solução injetável (2 ml, 50 mg).

Como parte da avaliação de um procedimento de RPS anterior para a amitriptilina (PSUSA/0000168/201501), o Estado-Membro responsável (Grécia) identificou a necessidade de harmonizar a informação do medicamento do originador Saroten em toda a UE. Os atuais RCM aprovados nos Estados-Membros da UE diferem significativamente nas indicações aprovadas, na posologia e nas recomendações de utilização.

Por conseguinte, devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros relativas à autorização de medicamentos contendo amitriptilina, a Grécia notificou a Agência, em 17 de dezembro de 2015, relativamente a um procedimento de consulta para o Saroten e nomes associados, nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, para resolver as divergências entre os RCM dos medicamentos supramencionados autorizados a nível nacional e assim harmonizar os seus RCM divergentes em toda a UE.

Resumo da avaliação científica pelo CHMP

Indicações terapêuticas

A amitriptilina é um medicamento bem estabelecido com um uso de longa data como antidepressivo. Tendo em consideração as atuais diretrizes de tratamento e as recentes revisões sistemáticas publicadas na literatura, o CHMP aprovou a indicação da amitriptilina no tratamento de perturbações depressivas *major* em adultos.

Embora o CHMP não tenha aprovado o uso da amitriptilina numa indicação ampla na dor crónica, o seu uso no tratamento da dor neuropática em adultos foi considerado suportado por revisões sistemáticas e meta-análises recentes de tratamentos farmacológicos desta patologia. Por outro lado, os dados disponibilizados pelo titular da AIM sobre o uso da amitriptilina em doenças neuropáticas não específicas, tais como a dor fantasma, a neuropatia oncológica e a neuropatia associada ao VIH, não foram considerados adequados para sustentar uma indicação específica nessas categorias de dor. Além disso, o CHMP não aprovou uma indicação separada na dor

¹ Brunton, L. L.; Chabner, Bruce; Knollmann, Björn C. 2011. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (McGraw-Hill: New York).

nociceptiva devido à insuficiência dos dados fornecidos relacionados com a dor lombar e a dor visceral.

Adicionalmente, o CHMP concluiu que a totalidade dos dados fornecidos pelos titulares das AIM sustentava um tratamento de primeira linha com amitriptilina no tratamento profilático da cefaleia tipo tensão crónica (CTTC) e da enxaqueca em adultos, embora não tenha sido acordada uma indicação específica na fibromialgia.

Por fim, com base nas recomendações atuais das diretrizes de tratamento nacionais e internacionais e da literatura disponível, o uso da amitriptilina para a enurese noturna em crianças foi restringido ao tratamento de terceira linha em crianças com 6 ou mais anos de idade quando tiver sido excluída patologia orgânica, incluindo espinha bífida e doenças relacionadas, e não tiver sido obtida resposta a todos os outros tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, incluindo antiespasmódicos e medicamentos relacionados com a vasopressina.

Posologia

Os titulares das AIM propuseram recomendações posológicas harmonizadas com base nas doses estudadas nos ensaios clínicos e em linha com o livro de referência de Martindale (Martindale 2014). O efeito terapêutico é normalmente observado após 2-4 semanas de tratamento.

Após revisão de todos os dados disponíveis, a dose recomendada para o tratamento da depressão em adultos é de 50 mg por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada em 25 mg a cada duas semanas. A dose de manutenção é a menor dose eficaz e não são recomendadas doses acima de 150 mg por dia.

Para os doentes idosos com mais de 65 anos de idade e para os doentes com doença cardiovascular, é geralmente recomendado iniciar o tratamento na gama inferior de doses recomendadas para adultos, pois estas populações são particularmente suscetíveis às reações adversas conhecidas e, em especial, à toxicidade cardíaca. É recomendada uma dose inicial de 10-25 mg à noite para esta população de doentes e, embora a dose possa ser aumentada dependendo da resposta e da tolerabilidade de cada doente, as doses superiores a 100 mg devem ser utilizadas com cautela.

Com base nos dados clínicos disponíveis da administração parentérica de amitriptilina a doentes deprimidos, bem como nos parâmetros farmacocinéticos, a dose recomendada é de 50-150 mg/dia, administrada em 1 a 3 ampolas por dia. Não deve ser ultrapassada uma dose diária máxima de 150 mg de amitriptilina administrada através de injeção/perfusão.

Para o tratamento da dor (dor neuropática, tratamento profilático da cefaleia tipo tensão crónica e tratamento profilático da enxaqueca) em adultos, as doses são em geral inferiores às da depressão, raramente excedendo os 100 mg. O tratamento deve iniciar-se com 10 mg ao deitar e depois a dose deve ser ajustada em incrementos de 10-25 mg a cada 3-7 dias. De um modo geral, a dose deve ser ajustada para cada doente até à dose que proporciona analgesia adequada com reações adversas medicamentosas toleráveis e, em todos os casos, deve utilizar-se a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para tratar os sintomas.

A dose inicial recomendada para o tratamento da dor nos idosos e nos doentes com doença cardiovascular é de 10-25 mg à noite. Nesta população de doentes, as doses superiores a 75 mg devem ser utilizadas com cautela. Além disso, por ser sintomático, o tratamento deve ser continuado durante um período de tempo apropriado. Em muitos doentes, poderá ser necessário tratamento para a dor neuropática durante vários anos. É recomendada uma reavaliação regular para verificar se a continuação do tratamento permanece apropriada para o doente.

Com base na referência de Martindale (Martindale 2014), a dose recomendada para a enurese noturna é de 10-20 mg para crianças com idades dos 6 aos 10 anos e de 25-50 mg para crianças

com idades dos 11 aos 17 anos. É da maior importância aumentar a dose gradualmente. Não é possível executar os esquemas posológicos com todas as formulações/dosagens disponíveis e deve ser escolhida uma formulação/dosagem adequada para uma dose específica. Além disso, a duração do tratamento não deve ultrapassar um período de 3 meses e deve ser efetuado um ECG antes de iniciar o tratamento para excluir a síndrome de QT longo.

Outras secções do RCM

Os dados que sustentam as contraindicações incluídas na secção 4.3 do RCM foram discutidos pelos titulares das AIM e o fundamento fornecido para as manter no RCM foi acordado pelo CHMP para as seguintes:

- hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes;
- enfarte do miocárdio recente; - qualquer grau de bloqueio cardíaco ou perturbações do ritmo cardíaco e insuficiência arterial coronária;
- tratamento concomitante com IMAO (inibidores da monoaminoxidase);
- doença hepática grave;
- em crianças com menos de 6 anos de idade.

Foi adicionada uma advertência na secção 4.4 do RCM relativa ao risco de prolongamento do intervalo QT.

A secção 4.5 do RCM relativa às interações medicamentosas foi revista com base numa revisão da literatura mais recente disponível.

No que respeita à fertilidade, gravidez e aleitamento, a secção 4.6 do RCM foi atualizada com base na revisão e na análise de todos os dados disponíveis fornecidos pelos titulares das AIM, incluindo dados da literatura e de pós-comercialização provenientes da base de dados global de segurança dos titulares das AIM. A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez, a menos que claramente necessário e só após ponderação cuidadosa da relação benefício-risco.

Os titulares das AIM efetuaram uma análise das suas bases de dados e consideraram toda a informação disponível na literatura, incluindo livros clássicos como o de Martindale (Martindale 2014), a fim de justificar a inclusão de reações adversas medicamentosas, para as quais uma relação causal seja no mínimo uma possibilidade razoável. Além disso, foi simplificada a secção 4.9 do RCM que se centra no tratamento da sobredosagem.

A secção 5.1 foi revista de modo a incluir uma breve descrição factual do mecanismo de ação e a secção 5.2 foi atualizada para incluir dados que sustentam as propriedades farmacocinéticas, especialmente da formulação parentérica.

Por fim, a secção 5.3 relativa aos dados de segurança pré-clínicos foi modificada de acordo com a informação mais recente e relevante da literatura, de modo a refletir o conhecimento atual em matéria de toxicidade cardíaca, potencial genotóxico, embriotoxicidade e efeito na fertilidade.

Rotulagem

As alterações introduzidas no RCM foram refletidas consistentemente na rotulagem, quando relevantes. Porém, a maioria das secções foi deixada para preenchimento a nível nacional.

Folheto Informativo

O Folheto Informativo foi alterado de acordo com as alterações efetuadas ao RCM.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização da informação do medicamento,
- a informação do medicamento proposta pelos titulares da Autorização de Introdução no Mercado foi avaliada com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,
- o Comité teve em conta o procedimento de consulta realizado nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE,
- o Comité considerou as divergências identificadas na notificação de Saroten e nomes associados, bem como nas secções remanescentes da informação do medicamento,
- o Comité analisou a totalidade dos dados submetidos pelos titulares das AIM, bem como da literatura relevante disponível em suporte da harmonização proposta da informação do medicamento, o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais a informação do medicamento é apresentada no Anexo III para Saroten e nomes associados (ver Anexo I).

Por conseguinte, o CHMP concluiu que a relação benefício-risco de Saroten e nomes associados permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas da informação do medicamento.

Anexo III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Nota:

Este Resumo das características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo são o resultado do procedimento de arbitragem a que esta Decisão da Comissão se refere.

A informação sobre o produto pode ser posteriormente atualizada pelas autoridades competentes dos Estados Membros, em concordância com o Estado Membro de Referência, quando apropriado, de acordo com o estabelecido no Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/EC

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saroten e nomes associados 25 mg cápsulas de libertação prolongada, duras
Saroten e nomes associados 50 mg cápsulas de libertação prolongada, duras
Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada]
O comprimido pode ser dividido em 3 doses iguais.>

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Saroten e nomes associados é indicado para:

- o tratamento da perturbação depressiva major em adultos
- o tratamento da dor neuropática em adultos
- o tratamento profilático da cefaleia do tipo tensão crónica (CTTC) em adultos
- o tratamento profilático da enxaqueca em adultos
- o tratamento da enurese noturna em crianças com 6 anos de idade ou mais quando uma patologia orgânica, incluindo espinha bífida e outras doenças relacionadas tenham sido excluídas e não se conseguiu uma resposta a todos os outros tratamentos não farmacológicos e farmacológicos, incluindo antiespasmódicos e medicamentos relacionados com a vasopressina. Este medicamento só deve ser prescrito por um profissional de saúde com formação no tratamento da enurese persistente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Nem todos os esquemas posológicos poderão ser conseguidos com todas as formas farmacêuticas/dosagens. Deve seleccionar-se a formulação dosagem adequada para as doses iniciais e para quaisquer incrementos posológicos subsequentes.

Perturbação depressiva major

A posologia deve ser iniciada a um nível baixo e aumentada gradualmente, anotando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer evidência de intolerabilidade.

Adultos

Inicialmente 50 mg por dia, à noite. Se necessário, a dose pode ser aumentada 25 mg ou 50 mg após 1 semana até 150 mg por dia.

A dose de manutenção é a dose eficaz mais baixa.

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada]

Devido às duas ranhuras, Saroten e nomes associados 75 mg pode ser dividido em três partes. Por conseguinte, a posologia pode ser aumentada em incrementos de 25 mg de cloridrato de amitriptilina.>

Doentes idosos com mais de 65 anos de idade e doentes com doença cardiovascular

Inicialmente 25 mg à noite.

A dose diária pode ser aumentada até 100 mg – 150 mg, conforme a resposta e tolerabilidade individual do doente.

As doses diárias acima de 100 mg devem ser utilizadas com precaução.

A dose de manutenção é a dose eficaz mais baixa.

População pediátrica

A amitriptilina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

O efeito antidepressivo geralmente surge após 2 – 4 semanas. O tratamento com antidepressivos é sintomático e, por conseguinte, tem de ser continuado durante um período de tempo apropriado, geralmente até 6 meses após a recuperação, de modo a prevenir uma recaída.

Dor neuropática, tratamento profilático da cefaleia do tipo tensão crónica e tratamento profilático da enxaqueca em adultos

Os doentes devem ser titulados individualmente até atingirem a dose que proporciona uma analgesia adequada com reações adversas medicamentosas toleráveis. Em geral, deve utilizar-se a dose eficaz mais baixa durante o período de tempo mais curto necessário para tratar os sintomas.

Adultos

A dose inicial deve ser de 10 mg – 25 mg à noite.

As doses recomendadas são de 25 mg – 75 mg à noite. Doses acima de 100 mg devem ser usadas com precaução.

O efeito analgésico é normalmente observado após 2 – 4 semanas de administração da dose.

Doentes idosos com mais de 65 anos de idade e doentes com doença cardiovascular

Recomenda-se uma dose inicial de 10 mg – 25 mg à noite.

As doses acima de 75 mg devem ser utilizadas com precaução.

Em geral, recomenda-se que o tratamento seja iniciado no intervalo de dose mais baixo, conforme recomendado para o adulto. A dose pode ser aumentada conforme a resposta e tolerabilidade individual do doente.

População pediátrica

A amitriptilina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade dado que a segurança e eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

Dor neuropática

O tratamento é sintomático e deve, portanto, ser continuado durante um período de tempo apropriado. Em muitos doentes, a terapêutica poderá ser necessária durante vários anos. Recomenda-se uma

reavaliação regular para confirmar se a continuação do tratamento continua a ser apropriada para o doente.

Tratamento profilático da cefaleia do tipo tensão crónica e tratamento profilático da enxaqueca em adultos

O tratamento deve ser continuado durante um período de tempo apropriado. Recomenda-se uma reavaliação regular para confirmar que a continuação do tratamento permanece apropriada para o doente.

Enurese noturna

População pediátrica

As doses recomendadas para:

- crianças com 6 a 10 anos de idade: 10 mg – 20 mg. Neste grupo etário deverá usar-se uma forma de dosagem mais adequada.
- crianças com 11 anos de idade ou mais: 25 mg – 50 mg por dia

A dose deve ser aumentada gradualmente.

A dose deve ser administrada 1 - 1½ horas antes de deitar.

Deve efetuar-se um ECG antes de se iniciar a terapêutica com amitriptilina para excluir a síndrome do QT longo.

Duração do tratamento

O período máximo de um tratamento não deve exceder os 3 meses.

Se forem necessários cursos repetidos de amitriptilina, deve efetuar-se uma revisão médica de 3 em 3 meses.

Ao cessar-se o tratamento, a amitriptilina deve ser gradualmente retirada.

Populações especiais

Redução da função renal

Este medicamento pode ser administrado nas doses habituais a doentes com compromisso renal.

Redução da função hepática

É aconselhável uma administração cuidadosa da dose e, se possível, uma determinação do nível sérico.

Inibidores da CYP2D6 do citocromo P450

Dependendo da resposta individual do doente, deve considerar-se uma dose mais baixa de amitriptilina no caso de se adicionar um inibidor forte da CYP2D6 (p. ex. bupropiona, quinidina, fluoxetina, paroxetina) ao tratamento com amitriptilina (ver secção 4.5).

Metabolizadores fracos conhecidos da CYP2D6 ou CYP2C19

Estes doentes podem ter concentrações plasmáticas mais elevadas de amitriptilina e do seu metabolito ativo nortriptilina. Tenha em consideração uma redução de 50% da dose inicial recomendada.

Modo de administração

Saroten e nomes associados é para utilização por via oral.

<[Saroten e nomes associados cápsulas de libertação prolongada, duras]

As cápsulas devem ser engolidas com água.

Contudo, as cápsulas podem ser abertas e os grânulos podem ser engolidos com água fria ou, p. ex. com iogurte. Os grânulos não podem ser mastigados.>

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de liberação modificada]

Saroten retard Tabs 75 mg são comprimidos retard divisíveis com duas ranhuras. A ranhura facilita a divisão do comprimido retard em 3 partes. As partes que não são necessárias no momento podem ser conservadas no reservatório da caixa de comprimidos (por baixo do fecho de deslizar), até à administração seguinte.

Os comprimidos devem ser engolidos com água independentemente das refeições.>

Descontinuação do tratamento

Ao cessar-se a terapêutica, o fármaco deve ser gradualmente retirado ao longo de um período de várias semanas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Enfarte do miocárdio recente. Qualquer grau de bloqueio cardíaco ou distúrbio do ritmo cardíaco e insuficiência da artéria coronária.

O tratamento concomitante com IMAOs (inibidores da monoaminoxidase) é contraindicado (ver secção 4.5).

A administração simultânea de amitriptilina e IMAOs pode causar síndrome da serotonina (uma combinação de sintomas, incluindo possivelmente agitação, confusão, tremor, mioclonia e hipertermia).

O tratamento com amitriptilina pode ser instituído 14 dias após a descontinuação de IMAOs irreversíveis não seletivos e no mínimo um dia após a descontinuação da moclobemida reversível. O tratamento com IMAOs pode ser introduzido 14 dias após a descontinuação da amitriptilina.

Doença hepática grave.

Em crianças com menos de 6 anos de idade.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É provável que ocorram arritmias cardíacas e hipotensão grave com uma dose elevada. Estas também podem ocorrer em doentes com doença cardíaca preexistente que estejam a tomar uma dose normal.

Prolongamento do intervalo QT

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia durante o período de pós-comercialização. Aconselha-se precaução em doentes com bradicardia significativa, em doentes com insuficiência cardíaca descompensada, ou em doentes que estejam a tomar concomitantemente fármacos que prolongam o intervalo QT. Sabe-se que os distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia) são afeções que aumentam o risco proarrítmico.

Os anestésicos administrados durante a terapêutica com antidepressivos tri/tetracíclicos podem aumentar o risco de arritmias e hipotensão. Se possível, descontinuar este medicamento vários dias antes de uma cirurgia; se for inevitável uma cirurgia de emergência, o anestesista deverá ser informado de que o doente está a ser tratado com os medicamentos em causa.

É necessário ter-se muito cuidado se a amitriptilina for administrada a doentes com hipertiroidismo ou a doentes que estejam a receber medicação para a tiroide, já que podem desenvolver arritmias cardíacas.

Os doentes idosos são particularmente suscetíveis a hipotensão ortostática.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas, retenção urinária, hipertrofia prostática, hipertireoidismo, sintomatologia paranoide e doença hepática avançada ou doença cardiovascular, estenose do piloro e íleo paralítico.

Em doentes com a afeção rara de uma câmara anterior pouco profunda e estreitamento do ângulo da câmara, a dilatação da pupila pode desencadear crises de glaucoma agudo.

Suicídio/pensamentos suicidas

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, automutilação e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Uma vez que é possível que não ocorra uma melhoria durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que haja uma melhoria. É de experiência clínica em geral que o risco de suicídio poderá aumentar nas fases iniciais de recuperação. Sabe-se que os doentes com antecedentes de acontecimentos relacionados com suicídio ou aqueles que manifestem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam um maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio e devem ser sujeitos a uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos controlados com placebo com fármacos antidepressivos, em doentes adultos com perturbações do foro psiquiátrico, demonstrou haver um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com o placebo em doentes com menos de 25 anos de idade.

Uma supervisão apertada dos doentes, e em particular daqueles com um elevado risco, deve acompanhar a terapêutica farmacológica, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose. Os doentes (e prestadores de cuidados dos doentes) devem ser alertados para a necessidade de monitorizar qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicida e alterações invulgares do comportamento e procurar imediatamente ajuda médica se estes sintomas se manifestarem.

Nos maníaco-depressivos, pode ocorrer um desvio para a fase maníaca; se o doente entrar numa fase maníaca, a amitriptilina deve ser descontinuada.

Tal como descrito com outros psicotrópicos, a amitriptilina pode modificar as respostas à insulina e glucose, o que requer o ajuste da terapêutica antidiabética em doente diabéticos; para além disso, a própria doença depressiva pode afetar o equilíbrio da glucose nos doentes.

Foi notificada hiperpirexia com antidepressivos tricíclicos quando administrados com medicamentos anticolinérgicos ou neuroléticos, especialmente nas estações quentes.

Após uma administração prolongada, a cessação abrupta da terapêutica pode produzir sintomas de privação tais como cefaleias, mal-estar, insónias e irritabilidade.

A amitriptilina deve ser utilizada com precaução em doentes que estejam a receber ISRSs (ver secções 4.2 e 4.5).

Enurese noturna

Deve efetuar-se um ECG antes de se iniciar a terapêutica com amitriptilina para excluir a síndrome do QT longo.

A amitriptilina para a enurese não deve ser associada a um fármaco anticolinérgico.

Os pensamentos e comportamentos suicidas também podem desenvolver-se durante o início do tratamento com antidepressivos para distúrbios que não a depressão; por conseguinte, devem seguir-se as mesmas precauções observadas no tratamento de doentes com depressão ao tratarem-se doentes com enurese.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que diz respeito ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamento (ver secção 4.2).

<[Saroten e nomes associados cápsulas duras de libertação prolongada]

Excipientes

Os grânulos na cápsula contêm sacarose.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem receber este medicamento.>

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial da amitriptilina para afetar outros medicamentos

Associações contraindicadas

IMAOs (não seletivos, assim como seletivos A [moclobemida] e B [selegilina]) - risco de “síndrome da serotonina” (ver secção 4.3).

Associações que não são recomendadas

Agentes simpaticomiméticos: a amitriptilina pode potenciar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (p. ex. conforme contido nos anestésicos locais e gerais e nos descongestionantes nasais).

Bloqueadores adrenérgicos neuronais: os antidepressivos tricíclicos podem contra-atacar os efeitos anti-hipertensores dos anti-hipertensores de ação central, tais como a guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. É aconselhável rever toda a terapêutica anti-hipertensiva durante o tratamento com antidepressivos tricíclicos.

Agentes anticolinérgicos: os antidepressivos tricíclicos podem potenciar os efeitos destes fármacos ao nível do olho, sistema nervoso central, intestinos e bexiga; deve evitar-se a utilização concomitante dos mesmos devido a um aumento do risco de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

Os fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo antiarritmicos tais como a quinidina, os anti-histamínicos astemizol e terfenadina, alguns antipsicóticos (de salientar a pimozida e o sertindol), cisaprida, halofantrina e sotalol, podem aumentar a probabilidade de arritmias ventriculares ao serem tomados com antidepressivos tricíclicos.

Há que ter precaução ao utilizar-se amitriptilina e metadona concomitantemente devido a um potencial para efeitos aditivos ao nível do intervalo QT e a um aumento do risco de efeitos cardiovasculares graves.

Aconselha-se também precaução na coadministração de amitriptilina e diuréticos que induzem hipocalemia (p. ex. furosemida).

Tioridazina: deve evitar-se a coadministração de amitriptilina e tioridazina (substrato da CYP2D6) devido à inibição do metabolismo da tioridazina e, conseqüentemente, a um aumento do risco de efeitos secundários cardíacos.

Tramadol: a utilização concomitante de tramadol (um substrato da CYP2D6) e antidepressivos tricíclicos (ADTs), tais como a amitriptilina, aumenta o risco de convulsões e de síndrome da serotonina. Para além disso, esta associação pode inibir o metabolismo do tramadol em metabolito ativo e, por conseguinte, aumentar as concentrações de tramadol causando potencialmente toxicidade por opioides.

Os *antifúngicos* tais como o fluconazol e a terbinafina aumentam as concentrações séricas dos tricíclicos, assim como a toxicidade que os acompanha. Ocorreram síncope e *torsade de pointes*.

Associações que requerem precauções de utilização

Depressores do SNC: a amitriptilina pode aumentar os efeitos sedativos do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC.

Potencial de outros medicamentos para afetar a amitriptilina

Os antidepressivos tricíclicos (ADT), incluindo a amitriptilina, são primariamente metabolizados pelas isoenzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C19 do citocromo P450, as quais são polimórficas na população. Outras isoenzimas envolvidas no metabolismo da amitriptilina são a CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9.

Inibidores da CYP2D6: a isoenzima CYP2D6 pode ser inibida por uma variedade de fármacos, p. ex. neuroléticos, inibidores da recaptção da serotonina, bloqueadores beta e antiarrítmicos. Exemplos de fortes inibidores da CYP2D6 incluem a bupropiona, fluoxetina, paroxetina e quinidina. Estes fármacos podem produzir reduções substanciais no metabolismo dos ADT e aumentos acentuados nas concentrações plasmáticas. Considere monitorizar os níveis plasmáticos do ADT sempre que se coadministrar um ADT com outro fármaco que se sabe ser um inibidor da CYP2D6. Pode ser necessário ajustar a dose de amitriptilina (ver secção 4.2).

Outros inibidores do citocromo P450: a cimetidina, metilfenidato e bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. diltiazem e verapamilo) podem aumentar os níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos e a toxicidade que os acompanha. Foi observado que os antifúngicos como o fluconazol (inibidor da CYP2C9) e a terbinafina (inibidor da CYP2D6) aumentam os níveis séricos da amitriptilina e da nortriptilina.

As isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2 metabolizam a amitriptilina numa extensão menor. Contudo, demonstrou-se que a fluvoxamina (inibidor forte da CYP1A2) aumenta as concentrações plasmáticas da amitriptilina e esta associação deve ser evitada. É de se esperar interações clinicamente relevantes com a utilização concomitante de amitriptilina e inibidores fortes da CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol e ritonavir.

Os antidepressivos tricíclicos e neuroléticos inibem mutuamente o metabolismo de cada um; isto pode levar a uma redução do limiar convulsivo e de convulsões. Poderá ser necessário ajustar a posologia destes fármacos.

Indutores do citocromo P450: os contraceptivos orais, a rifampicina, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina e hipericão (*Hypericum perforatum*) podem aumentar o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, resultando em níveis plasmáticos mais baixos de antidepressivos tricíclicos e numa resposta antidepressiva reduzida.

Na presença de etanol, as concentrações plasmáticas de amitriptilina livre e as concentrações de nortriptilina aumentaram.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem apenas dados clínicos limitados sobre a amitriptilina relativamente a gravidezes expostas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e apenas após cuidadosa consideração quanto aos riscos/benefícios.

Durante a utilização crónica e após a administração nas últimas semanas de gravidez, podem ocorrer sintomas de privação no recém-nascido. Isto pode incluir irritabilidade, hipertonia, tremores,

respiração irregular, beber pouco e chorar alto e, possivelmente, sintomas anticolinérgicos (retenção urinária, obstipação).

Amamentação

A amitriptilina e os seus metabolitos são excretados no leite mamário (correspondente a 0,6% - 1% da dose materna). Não pode ser excluído risco para o lactente. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com este medicamento tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A amitriptilina reduziu a taxa de gravidezes no rato (ver secção 5.3).
Não existem dados sobre os efeitos da amitriptilina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A amitriptilina é um fármaco sedativo.

É de se esperar que os doentes aos quais são prescritos medicamentos psicotrópicos tenham alguma alteração ao nível da atenção e concentração em geral e devem ser advertidos sobre a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Estes efeitos adversos podem ser potenciados pela ingestão concomitante de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

A amitriptilina pode induzir efeitos secundários semelhantes a outros antidepressivos tricíclicos. Alguns dos efeitos secundários mencionados abaixo, p. ex., cefaleias, tremores, distúrbios da atenção, obstipação e diminuição da libido também podem ser sintomas de depressão e, geralmente, atenuam quando há melhoria do estado depressivo.

Na listagem abaixo utilizou-se a seguinte convenção:

Classes de sistemas de órgãos MedDRA / termo preferido;

Muito frequentes (> 1/10);

Frequentes (\geq 1/100, < 1/10);

Pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100);

Raros (> 1/10.000, < 1/1.000);

Muito raros (<1/10.000).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Depressão da medula óssea, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Diminuição do apetite.
	Desconhecido	Anorexia, elevação ou diminuição dos níveis de açúcar sanguíneo.

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Agressão.
	Frequentes	Estado de confusão, diminuição da libido, agitação.
	Pouco frequentes	Hipomania, mania, ansiedade, insónias, pesadelos.
	Raros	Delírio (em doentes idosos), alucinações (em doentes esquizofrénicos), pensamentos ou comportamentos suicidas*.
	Desconhecido	Paranoia.
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência, tremores, tonturas, cefaleias, , perturbações da fala (disartria).
	Frequentes	Distúrbios da atenção, disgeusia. parestesia, ataxia.
	Pouco frequentes	Convulsão.
	Muito raros	Acatisia, polineuropatia.
	Desconhecido	Perturbação extrapiramidal.
Afeções oculares	Muito frequentes	Distúrbio da acomodação.
	Frequentes	Midríase.
	Muito raro	Glaucoma agudo.
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufeno.
Cardiopatias	Muito frequentes	Palpitações, taquicardia.
	Frequentes	Bloqueio aurículo-ventricular, bloqueio do feixe.
	Pouco frequentes	Afeções de colapso, agravamento da insuficiência cardíaca.
	Raros	Arritmia.
	Muito raros	Cardiomiopatias, <i>torsade de pointes</i> .
	Desconhecido	Miocardite por hipersensibilidade.
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão ortostática.
	Pouco frequentes	Hipertensão.
	Desconhecido	Hipertermia.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Congestão nasal.
	Muito raros	Inflamação alérgica dos alvéolos pulmonares e do tecido pulmonar, respectivamente (alveolite, síndrome de Loefler).
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Boca seca, obstipação, náuseas.
	Pouco frequentes	Diarreia, vómitos, edema da língua.
	Raros	Aumento das glândulas salivares, íleo paralítico.
Afeções hepatobiliares	Raros	Icterícia.
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática (ex. doença hepática colestática).
	Desconhecido	Hepatite.

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Hiperidrose.
	Pouco frequentes	Erupção cutânea, urticária, edema da face.
	Raros	Alopecia, reação de fotosensibilidade.
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Perturbações da micção.
	Pouco frequentes	Retenção urinária.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Disfunção erétil.
	Pouco frequentes	Galactorreia.
	Raros	Ginecomastia.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, sensação de sede.
	Raros	Pirexia.
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento de peso.
	Frequentes	Eletrocardiograma anormal, QT prolongado no eletrocardiograma, complexo QRS prolongado no eletrocardiograma, hiponatremia.
	Pouco frequentes	Aumento da pressão intraocular.
	Raros	Diminuição de peso. Provas da função hepática anormais, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento das transaminases.

*Foram notificados casos clínicos de pensamentos ou comportamentos suicidas durante o tratamento com amitriptilina ou imediatamente após a conclusão do tratamento (ver secção 4.4).

Estudos epidemiológicos, principalmente conduzidos em doentes com 50 anos de idade ou mais, demonstraram haver um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a receberem ISRSs e ADTs. Desconhece-se qual o mecanismo que leva a este risco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Sintomas anticolinérgicos: midríase, taquicardia, retenção urinária, membranas mucosas secas, motilidade intestinal reduzida. Convulsões. Febre. Ocorrência súbita de depressão do SNC. Diminuição do estado de consciência com progressão para coma. Depressão respiratória.

Sintomas cardíacos: arritmias (taquiarritmias ventriculares, *torsade de pointes*, fibrilhação ventricular). O ECG revela caracteristicamente um intervalo PR prolongado, alargamento do complexo QRS, prolongamento de QT, achatamento ou inversão da onda T, depressão do segmento ST, e graus variáveis de bloqueio cardíaco progredindo para paragem cardíaca. O alargamento do complexo QRS geralmente correlaciona-se bem com a gravidade da toxicidade após sobredosagens agudas. Insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico. Acidose metabólica, hipocalcemia.

A ingestão de 750 mg ou mais por um adulto pode resultar em toxicidade grave. Os efeitos na sobredosagem serão potenciados pela ingestão simultânea de álcool e de outros psicotrópicos. Existe uma considerável variabilidade individual na resposta à sobredosagem. As crianças são especialmente suscetíveis a cardiotoxicidade e convulsões.

Durante o acordar é possível que ocorram novamente confusão, agitação e alucinações e ataxia.

Tratamento

1. Admissão hospitalar (unidade de cuidados intensivos) se necessário. O tratamento é sintomático e de suporte.
2. Avaliar e tratar as ABC (vias aéreas, respiração e circulação), conforme apropriado. Assegurar um acesso IV. Monitorizar cuidadosamente, mesmo em casos aparentemente não complicados.
3. Examinar para ver se existem características clínicas. Verificar a ureia e eletrólitos – ver se o potássio está baixo e monitorizar o débito urinário. Verificar a gasometria arterial – ver se há acidose. Efetuar um eletrocardiograma – ver se o QRS > 0,16 segundos.
4. Não administrar flumazenilo para reverter a toxicidade às benzodiazepinas em sobredosagens mistas.
5. Considerar uma lavagem gástrica apenas se for no período de uma hora após uma sobredosagem potencialmente fatal.
6. Administrar 50 g de carvão se for no período de uma hora após a ingestão.
7. A patência das vias aéreas é mantida por intubação, quando necessário. O tratamento com respirador é aconselhável para prevenir uma possível paragem respiratória. Efetuar a monitorização contínua da função cardíaca por ECG durante 3 - 5 dias. O tratamento das seguintes ituações será decidido caso a caso:
 - Intervalos QRS largos, insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares
 - Falha circulatória
 - Hipotensão
 - Hipertermia
 - Convulsões
 - Acidose metabólica.
8. A irrequietude e convulsões podem ser tratadas com diazepam.
9. Os doentes que manifestem sinais de toxicidade devem ser monitorizados durante um mínimo de 12 horas.
10. Monitorizar para rabdomiólise se o doente estiver inconsciente por um período considerável.
11. Uma vez que a sobredosagem é frequentemente deliberada, os doentes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Ocorreram mortes por sobredosagem deliberada ou acidental com esta classe de medicamentos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidepressivos – inibidor não seletivo da recaptção das monoaminas (antidepressivo tricíclico)

Código ATC: N 06 AA 09

Mecanismo de ação

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico e um analgésico. Tem propriedades anticolinérgicas e sedativas acentuadas. Previne a recaptção e, por conseguinte, a inativação da noradrenalina e da serotonina nas terminações nervosas. A prevenção da recaptção destes neurotransmissores monoaminas potencia a sua ação no cérebro. Isto parece estar associado à atividade antidepressora.

O mecanismo de ação também inclui efeitos de bloqueio dos canais iónicos nos canais do sódio, potássio e NMDA, tanto ao nível central como da medula espinhal. Os efeitos da noradrenalina, sódio e NMDA são mecanismos conhecidos por estarem envolvidos na manutenção da dor neuropática, profilaxia da cefaleia do tipo tensão crónica e na profilaxia da enxaqueca. O efeito de redução da dor da amitriptilina não está associado às suas propriedades antidepressivas.

Os antidepressivos tricíclicos possuem uma afinidade, em graus variáveis, pelos recetores muscarínicos e da histamina H1.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da amitriptilina foi demonstrada no tratamento das seguintes indicações em adultos:

- Perturbação depressiva major
- Dor neuropática
- Profilaxia da cefaleia do tipo tensão crónica
- Profilaxia da enxaqueca

A eficácia e segurança da amitriptilina foi demonstrada no tratamento da enurese noturna em crianças com 6 anos de idade ou mais (ver secção 4.1).

As doses recomendadas encontram-se na secção 4.2. Para o tratamento da depressão, têm sido utilizadas doses de até 200 mg por dia e, ocasionalmente, até 300 mg por dia apenas em doentes gravemente deprimidos no hospital.

Os efeitos antidepressivo e analgésico geralmente surgem após 2 - 4 semanas; a ação sedativa não é retardada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

<[Saroten e nomes associados cápsulas duras de libertação prolongada]

Comprimidos revestidos por película

A administração oral de comprimidos resulta em níveis séricos máximos em cerca de 4 horas ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ horas; intervalo 1,93-7,98 horas). Após administração oral de 50 mg, a C_{max} média = $30,95 \pm 9,61$ ng/ml; intervalo 10,85-45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; intervalo 39,06-164,52 nmol/l). A biodisponibilidade oral absoluta média é 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; intervalo 0,219-0,756).

Cápsulas de libertação prolongada, duras

Contrariamente às curvas séricas do comprimido que apresentam um pico inicial distinto, as curvas da cápsula elevam-se lentamente até atingirem um nível de plateau com concentrações mais baixas do que o pico das curvas do comprimido. A $t_{max} = 7,1 \pm 1,9$ horas; intervalo de 2,0 - 10,0 horas. Após a administração oral de 50 mg a C_{max} média = $21,5 \pm 9,0$ ng/ml; intervalo de 13,2 - 35,8 ng/ml ($77,5 \pm 32,4$ nmol/l).>

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada]

Contrariamente às curvas séricas do comprimido que apresentam um pico inicial distinto, as curvas dos comprimidos de libertação modificada elevam-se lentamente até atingirem um nível de plateau com concentrações mais baixas do que o pico das curvas do comprimido. A concentração plasmática máxima é atingida apenas após 1 a 5 (-8) horas.

A biodisponibilidade sistémica é de cerca de 50% da injeção intravenosa.>

Distribuição

O volume de distribuição (V_d)_β aparente estimado após a administração intravenosa é de 1.221 l ± 280 l; intervalo de 769 - 1.702 l (16 ± 3 l/kg).

A ligação às proteínas do plasma é de cerca de 95%.

A amitriptilina e o principal metabolito, nortriptilina, passam através da barreira placentária.

Em mães a amamentar, a amitriptilina e a nortriptilina são excretadas em pequenas quantidades para o leite materno. A razão concentração no leite/concentração no plasma nas mulheres é de cerca de 1:1. A exposição diária estimada em bebés (amitriptilina + nortriptilina) é em média 2% das doses maternas de amitriptilina relacionadas com o peso (em mg/kg) correspondente (ver secção 4.6).

Biotransformação

O metabolismo da amitriptilina *in vitro* dá-se principalmente por desmetilação (CYP2C19, CYP3A4) e hidroxilação (CYP2D6) seguida de conjugação com ácido glucurónico. As outras isoenzimas envolvidas são a CYP1A2 e CYP2C9. O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético. O principal metabolito ativo é a amina secundária, nortriptilina.

A nortriptilina é um inibidor mais potente da recaptação da noradrenalina do que da serotonina, enquanto que a amitriptilina inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina igualmente bem.

Outros metabolitos tais como a cis- e trans-10-hidroxiamitriptilina e a cis- e trans-10-hidroxinortriptilina têm o mesmo perfil que a nortriptilina mas são consideravelmente mais fracos. A desmetilnortriptilina e a amitriptilina-N-óxido encontram-se presentes no plasma apenas em quantidades mínimas; esta última é quase inativa. Todos os metabolitos são menos anticolinérgicos do que a amitriptilina e a nortriptilina. No plasma, a quantidade de 10-hidroxinortriptilina total domina, mas a maior parte dos metabolitos são conjugados.

Eliminação

A semivida de eliminação ($t_{1/2}$ β) da amitriptilina após a administração por via oral é de cerca de 25 horas (24,65 ± 6,31 horas; intervalo de 16,49 - 40,36 horas). A depuração sistémica média (Cl_r) é de 39,24 ± 10,18 l/h, intervalo de 24,53 - 53,73 l/h.

A excreção dá-se principalmente pela urina. A eliminação renal da amitriptilina inalterada é insignificante (cerca de 2%).

Os níveis plasmáticos de amitriptilina + nortriptilina no estado estacionário são atingidos no período de uma semana na maioria dos doentes e, no estado estacionário, o nível plasmático compreende partes aproximadamente iguais de amitriptilina e nortriptilina durante as 24 horas, após o tratamento com comprimidos convencionais 3 vezes por dia.

<[Saroten e nomes associados cápsulas de libertação prolongada, duras]

Quando as cápsulas de libertação prolongada são administradas à noite, a concentração de amitriptilina é mais elevada bastante tarde à noite e diminui durante o dia, enquanto que a concentração da nortriptilina é constante durante as 24 horas e, assim, predomina durante o dia.

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada]

Quando os comprimidos de libertação modificada são administrados à noite, a concentração de amitriptilina é mais elevada bastante tarde à noite e diminui durante o dia, enquanto que a concentração da nortriptilina é constante durante as 24 horas e, assim, predomina durante o dia.>

Doentes idosos

Foram demonstradas semividas mais longas e valores reduzidos da depuração oral (Cl_r) devido a uma taxa reduzida do metabolismo em doentes idosos.

Redução da função hepática

O compromisso hepático pode reduzir a excreção hepática resultando em níveis plasmáticos mais elevados, devendo ter-se precaução ao proceder-se à administração da dose nestes doentes (ver secção 4.2).

Redução da função renal

O compromisso renal não tem qualquer influência na cinética.

Polimorfismo

O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético (CYP2D6 e CYP2C19) (ver secção 4.2).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações plasmáticas da amitriptilina e da nortriptilina variam muito largamente entre indivíduos e não foi estabelecida uma correlação simples com a resposta terapêutica.

A concentração plasmática terapêutica na depressão major é de cerca de 80 – 200 ng/ml (\approx 280 – 700 nmol/l) (para a amitriptilina + nortriptilina). Os níveis acima de 300 - 400 ng/ml estão associados a um aumento do risco de distúrbios da condução cardíaca em termos de prolongamento do complexo QRS ou bloqueio AV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A amitriptilina inibiu os canais iónicos, que são responsáveis pela repolarização cardíaca (canais hERG), no intervalo micromolar superior das concentrações plasmáticas terapêuticas. Por conseguinte, a amitriptilina pode aumentar o risco de arritmia cardíaca (ver secção 4.4).

O potencial genotóxico da amitriptilina foi investigado em vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Apesar destas investigações terem revelado resultados parcialmente contraditórios, não se pode excluir, em particular, um potencial para induzir aberrações cromossomais. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

Em estudos de reprodução, não se observaram efeitos teratogénicos em ratinhos, ratos ou coelhos, quando se administrou amitriptilina por via oral em doses de 2 - 40 mg/kg/dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada de amitriptilina no ser humano de 150 mg/dia ou 3 mg/kg/dia para um doente de 50 kg). Contudo, os dados na literatura sugerem um risco de malformações e atrasos na ossificação de ratinhos, hamsters, ratos e coelhos de 9 - 33 vezes a dose máxima recomendada. Houve uma possível associação com um efeito na fertilidade no rato, nomeadamente uma taxa de gravidez mais baixa. Desconhece-se a razão do efeito na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saroten e nomes associados 10 mg comprimidos revestidos por película
Saroten e nomes associados 25 mg comprimidos revestidos por película
Saroten e nomes associados 50 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

<[Saroten e nomes associados 50 mg, comprimidos revestidos por película]
O comprimido pode ser dividido em 4 doses iguais.>

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Saroten e nomes associados é indicado para:

- o tratamento da perturbação depressiva major em adultos
- o tratamento da dor neuropática em adultos
- o tratamento profilático da cefaleia do tipo tensão crónica (CTTC) em adultos
- o tratamento profilático da enxaqueca em adultos
- o tratamento da enurese noturna em crianças com 6 anos de idade ou mais quando uma patologia orgânica, incluindo espinha bífida e doenças relacionadas tenham sido excluídas e não se conseguiu uma resposta a todos os outros tratamentos não farmacológicos e farmacológicos, incluindo antiespasmódicos e medicamentos relacionados com a vasopressina. Este medicamento só deve ser prescrito por um profissional de saúde com formação no tratamento da enurese persistente.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Nem todos os esquemas posológicos poderão ser conseguidos com todas as formas farmacêuticas/dosagens. Deve seleccionar-se a formulação dosagem adequada para as doses iniciais e para quaisquer incrementos posológicos subsequentes.

Perturbação depressiva major

A posologia deve ser iniciada a um nível baixo e aumentada gradualmente, anotando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer evidência de intolerabilidade.

Adultos

Inicialmente 25 mg, 2 vezes por dia (50 mg por dia). Se necessário, a dose pode ser aumentada 25 mg em dias alternados até 150 mg por dia, dividida em duas doses.

A dose de manutenção é a dose eficaz mais baixa.

Doentes idosos com mais de 65 anos de idade e doentes com doença cardiovascular
Inicialmente 10 mg - 25 mg por dia.

A dose diária pode ser aumentada até 100 mg – 150 mg, dividida em duas doses, conforme a resposta e tolerabilidade individual do doente.

As doses acima de 100 mg devem ser utilizadas com precaução.

A dose de manutenção é a dose eficaz mais baixa.

População pediátrica

A amitriptilina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

O efeito antidepressivo geralmente surge após 2 – 4 semanas. O tratamento com antidepressivos é sintomático e, por conseguinte, tem de ser continuado durante um período de tempo apropriado, geralmente até 6 meses após a recuperação, de modo a prevenir uma recaída.

Dor neuropática, tratamento profilático da cefaleia do tipo tensão crónica e tratamento profilático da enxaqueca

Os doentes devem ser titulados individualmente até atingirem a dose que proporciona uma analgesia adequada com reações adversas medicamentosas toleráveis. Em geral, deve utilizar-se a dose eficaz mais baixa durante o período de tempo mais curto necessário para tratar os sintomas.

Adultos

As doses recomendadas são de 25 mg – 75 mg por dia à noite. Doses acima de 100 mg devem ser usadas com precaução.

A dose inicial deve ser de 10 mg - 25 mg à noite. As doses podem ser aumentadas com 10 mg - 25 mg em intervalos de 3 – 7 dias, conforme tolerado.

A dose pode ser tomada uma vez por dia ou dividida em duas doses. Não se recomenda uma dose única acima de 75 mg.

O efeito analgésico é normalmente observado após 2 – 4 semanas de administração da dose.

Doentes idosos com mais de 65 anos de idade e doentes com doença cardiovascular

Recomenda-se uma dose inicial de 10 mg – 25 mg à noite.

As doses acima de 75 mg devem ser utilizadas com precaução.

Em geral, recomenda-se que o tratamento seja iniciado no intervalo de dose mais baixo, conforme recomendado para o adulto. A dose pode ser aumentada conforme a resposta e tolerabilidade individual do doente.

População pediátrica

A amitriptilina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Duração do tratamento

Dor neuropática

O tratamento é sintomático e deve, portanto, ser continuado durante um período de tempo apropriado. Em muitos doentes, a terapêutica poderá ser necessária durante vários anos. Recomenda-se uma reavaliação regular para confirmar se a continuação do tratamento continua a ser apropriada para o doente.

Tratamento profilático da cefaleia do tipo tensão crónica e tratamento profilático da enxaqueca em adultos

O tratamento deve ser continuado durante um período de tempo apropriado. Recomenda-se uma reavaliação regular para confirmar que a continuação do tratamento permanece apropriada para o doente.

Enurese noturna

População pediátrica

As doses recomendadas para:

- crianças com 6 a 10 anos de idade: 10 mg – 20 mg por dia. Neste grupo etário deverá usar-se uma forma de dosagem mais adequada.
- crianças com 11 anos de idade ou mais: 25 mg – 50 mg por dia

A dose deve ser aumentada gradualmente.

As doses devem ser administradas 1 - 1½ horas antes de deitar.

Deve efetuar-se um ECG antes de se iniciar a terapêutica com amitriptilina para excluir a síndrome do QT longo.

O período máximo de um tratamento não deve exceder os 3 meses.

Se forem necessários cursos repetidos de amitriptilina, deve efetuar-se uma revisão médica de 3 em 3 meses.

Ao cessar-se o tratamento, a amitriptilina deve ser gradualmente retirada.

Populações especiais

Redução da função renal

Este medicamento pode ser administrado nas doses habituais a doentes com compromisso renal.

Redução da função hepática

É aconselhável uma administração cuidadosa da dose e, se possível, uma determinação do nível sérico.

Inibidores da CYP2D6 do citocromo P450

Dependendo da resposta individual do doente, deve considerar-se uma dose mais baixa de amitriptilina no caso de se adicionar um inibidor forte da CYP2D6 (p. ex. bupropiona, quinidina, fluoxetina, paroxetina) ao tratamento com amitriptilina (ver secção 4.5).

Metabolizadores fracos conhecidos da CYP2D6 ou CYP2C19

Estes doentes podem ter concentrações plasmáticas mais elevadas de amitriptilina e do seu metabolito ativo nortriptilina. Tenha em consideração uma redução de 50% da dose inicial recomendada.

Modo de administração

Saroten e nomes associados é para utilização por via oral.

<[Saroten e nomes associados 50 mg comprimidos revestidos por película]

Saroten e nomes associados 50 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos divisíveis com três ranhuras. A ranhura facilita a divisão do comprimido em 4 partes (12,5 mg/parte). As partes que não são necessárias no momento podem ser conservadas no reservatório da caixa de comprimidos (por baixo do fecho de deslizar), até à administração seguinte.>

Os comprimidos devem ser engolidos com água.

Descontinuação do tratamento

Ao cessar-se a terapêutica, o fármaco deve ser gradualmente retirado durante um período de várias semanas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Enfarte do miocárdio recente. Qualquer grau de bloqueio cardíaco ou distúrbio do ritmo cardíaco e insuficiência da artéria coronária.

O tratamento concomitante com IMAOs (inibidores da monoaminoxidase) é contraindicado (ver secção 4.5).

A administração simultânea de amitriptilina e IMAOs pode causar síndrome da serotonina (uma combinação de sintomas, incluindo possivelmente agitação, confusão, tremor, mioclonia e hipertermia).

O tratamento com amitriptilina pode ser instituído 14 dias após a descontinuação de IMAOs irreversíveis não seletivos e no mínimo um dia após a descontinuação da moclobemida reversível. O tratamento com IMAOs pode ser introduzido 14 dias após a descontinuação da amitriptilina.

Doença hepática grave.

Em crianças com menos de 6 anos de idade.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É provável que ocorram arritmias cardíacas e hipotensão grave com uma dose elevada. Estas também podem ocorrer em doentes com doença cardíaca preexistente que estejam a tomar uma dose normal.

Prolongamento do intervalo QT

Foram notificados casos de prolongamento do intervalo QT e arritmia durante o período pós-comercialização. Aconselha-se precaução em doentes com bradicardia significativa, em doentes com insuficiência cardíaca descompensada, ou em doentes que estejam a tomar concomitantemente fármacos que prolongam o intervalo QT. Sabe-se que os distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia) são afeções que aumentam o risco proarrítmico.

Os anestésicos administrados durante a terapêutica com antidepressivos tri/tetracíclicos podem aumentar o risco de arritmias e hipotensão. Se possível, descontinuar este medicamento vários dias antes de uma cirurgia; se for inevitável uma cirurgia de emergência, o anestesista deverá ser informado de que o doente está a ser tratado com os medicamentos em causa.

É necessário ter-se muito cuidado se a amitriptilina for administrada a doentes com hipertiroidismo ou a doentes que estejam a receber medicação para a tiroide, já que podem desenvolver arritmias cardíacas.

Os doentes idosos são particularmente suscetíveis a hipotensão ortostática.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas, retenção urinária, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, sintomatologia paranoide e doença hepática avançada ou doença cardiovascular, estenose do piloro e íleo paralítico.

Em doentes com a afeção rara de uma câmara anterior pouco profunda e estreitamento do ângulo da câmara, a dilatação da pupila pode desencadear crises de glaucoma agudo.

Suicídio/pensamentos suicidas

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, automutilação e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Uma vez que é possível que não ocorra uma melhoria durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que haja uma melhoria. É de experiência clínica em geral que o risco de suicídio poderá aumentar nas fases iniciais de recuperação. Sabe-se que os doentes com antecedentes de acontecimentos relacionados com suicídio ou aqueles que manifestem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam um maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio e devem ser sujeitos a uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos, com fármacos antidepressivos, controlados com placebo, em doentes adultos com perturbações do foro psiquiátrico, demonstrou haver um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com o placebo em doentes com menos de 25 anos de idade.

Uma supervisão apertada dos doentes, e em particular daqueles com um elevado risco, deve acompanhar a terapêutica farmacológica, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose. Os doentes (e prestadores de cuidados dos doentes) devem ser alertados para a necessidade de monitorizar qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicida e alterações invulgares do comportamento e procurar imediatamente ajuda médica se estes sintomas se manifestarem.

Nos maníaco-depressivos, pode ocorrer um desvio para a fase maníaca; se o doente entrar numa fase maníaca, a amitriptilina deve ser descontinuada.

Tal como descrito com outros psicotrópicos, a amitriptilina pode modificar as respostas à insulina e glucose, o que requer o ajuste da terapêutica antidiabética em doente diabéticos; para além disso, a própria doença depressiva pode afetar o equilíbrio da glucose nos doentes.

Foi notificada hiperpirexia com antidepressivos tricíclicos quando administrados com medicamentos anticolinérgicos ou neuroléticos, especialmente nas estações quentes.

Após uma administração prolongada, a cessação abrupta da terapêutica pode produzir sintomas de privação tais como cefaleias, mal-estar, insónias e irritabilidade.

A amitriptilina deve ser utilizada com precaução em doentes que estejam a receber ISRSs (ver secções 4.2 e 4.5).

Enurese noturna

Deve efetuar-se um ECG antes de se iniciar a terapêutica com amitriptilina para excluir a síndrome do QT longo.

A amitriptilina para a enurese não deve ser associada a um fármaco anticolinérgico.

Os pensamentos e comportamentos suicidas também podem desenvolver-se durante o início do tratamento com antidepressivos para distúrbios que não a depressão; por conseguinte, devem seguir-se as mesmas precauções observadas no tratamento de doentes com depressão ao tratarem-se doentes com enurese.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que diz respeito ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamento (ver secção 4.2).

Excipientes

Os comprimidos contêm lactose.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial da amitriptilina para afetar outros medicamentos

Associações contraindicadas

IMAOs (não seletivos, assim como seletivos A [moclobemida] e B [selegilina]) - risco de “síndrome da serotonina” (ver secção 4.3).

Associações que não são recomendadas

Agentes simpaticomiméticos: a amitriptilina pode potenciar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (p. ex. conforme contido nos anestésicos locais e gerais e nos descongestionantes nasais).

Bloqueadores adrenérgicos neuronais: os antidepressivos tricíclicos podem contra-actuar os efeitos anti-hipertensores dos anti-hipertensores de ação central, tais como a guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. É aconselhável rever toda a terapêutica anti-hipertensora durante o tratamento com antidepressivos tricíclicos.

Agentes anticolinérgicos: os antidepressivos tricíclicos podem potenciar os efeitos destes fármacos ao nível do olho, sistema nervoso central, intestinos e bexiga; deve evitar-se a utilização concomitante dos mesmos devido a um aumento do risco de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

Os fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo antiarritmicos tais como a quinidina, os anti-histamínicos astemizol e terfenadina, alguns antipsicóticos (de salientar a pimozida e o sertindol), cisaprida, halofantrina e sotalol, podem aumentar a probabilidade de arritmias ventriculares ao serem tomados com antidepressivos tricíclicos.

Há que ter precaução ao utilizar-se amitriptilina e metadona concomitantemente devido a um potencial para efeitos aditivos ao nível do intervalo QT e a um aumento do risco de efeitos cardiovasculares graves.

Aconselha-se também precaução na coadministração de amitriptilina e diuréticos que induzem hipocalemia (p. ex. furosemida).

Tioridazina: deve evitar-se a coadministração de amitriptilina e tioridazina (substrato da CYP2D6) devido à inibição do metabolismo da tioridazina e, conseqüentemente, a um aumento do risco de efeitos secundários cardíacos.

Tramadol: a utilização concomitante de tramadol (um substrato da CYP2D6) e antidepressivos tricíclicos (ADTs), tais como a amitriptilina, aumenta o risco de convulsões e de síndrome da serotonina. Para além disso, esta associação pode inibir o metabolismo do tramadol em metabolito ativo e, por conseguinte, aumentar as concentrações de tramadol causando potencialmente toxicidade por opioides.

Os *antifúngicos* tais como o fluconazol e a terbinafina aumentam as concentrações séricas dos tricíclicos, assim como a toxicidade que os acompanha. Ocorreram síncope e *torsade de pointes*.

Associações que requerem precauções de utilização

Depressores do SNC: a amitriptilina pode aumentar os efeitos sedativos do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC.

Potencial de outros medicamentos para afetar a amitriptilina

Os antidepressivos tricíclicos (ADT), incluindo a amitriptilina, são primariamente metabolizados pelas isoenzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C19 do citocromo P450, as quais são polimórficas na população. Outras isoenzimas envolvidas no metabolismo da amitriptilina são a CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9.

Inibidores da CYP2D6: a isoenzima CYP2D6 pode ser inibida por uma variedade de fármacos, p. ex. neuroléticos, inibidores da recaptção da serotonina, bloqueadores beta e antiarrítmicos. Exemplos de fortes inibidores da CYP2D6 incluem a bupropiona, fluoxetina, paroxetina e quinidina. Estes fármacos podem produzir reduções substanciais no metabolismo dos ADT e aumentos acentuados nas concentrações plasmáticas. Considere monitorizar os níveis plasmáticos do ADT sempre que se coadministrar um ADT com outro fármaco que se sabe ser um inibidor da CYP2D6. Pode ser necessário ajustar a dose de amitriptilina (ver secção 4.2).

Outros inibidores do citocromo P450: a cimetidina, metilfenidato e bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. diltiazem e verapamilo) podem aumentar os níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos e a toxicidade que os acompanha. Foi observado que os antifúngicos como o fluconazol (inibidor da CYP2C9) e a terbinafina (inibidor da CYP2D6) aumentam os níveis séricos da amitriptilina e da nortriptilina.

As isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2 metabolizam a amitriptilina numa extensão menor. Contudo, demonstrou-se que a fluvoxamina (inibidor forte da CYP1A2) aumenta as concentrações plasmáticas da amitriptilina e esta associação deve ser evitada. É de se esperar interações clinicamente relevantes com a utilização concomitante de amitriptilina e inibidores fortes da CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol e ritonavir.

Os antidepressivos tricíclicos e neuroléticos inibem mutuamente o metabolismo de cada um; isto pode levar a uma redução do limiar convulsivo e de convulsões. Poderá ser necessário ajustar a posologia destes fármacos.

Indutores do citocromo P450: os contraceptivos orais, a rifampicina, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina e hipericão (*Hypericum perforatum*) podem aumentar o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, resultando em níveis plasmáticos mais baixos de antidepressivos tricíclicos e numa resposta antidepressiva reduzida.

Na presença de etanol, as concentrações plasmáticas de amitriptilina livre e as concentrações de nortriptilina aumentaram.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem apenas dados clínicos limitados sobre a amitriptilina relativamente a gravidezes expostas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e apenas após cuidadosa consideração quanto aos riscos/benefícios.

Durante a utilização crónica e após a administração nas últimas semanas de gravidez, podem ocorrer sintomas de privação no recém-nascido. Isto pode incluir irritabilidade, hipertonia, tremores, respiração irregular, beber pouco e chorar alto e, possivelmente, sintomas anticolinérgicos (retenção urinária, obstipação).

Amamentação

A amitriptilina e os seus metabolitos são excretados no leite mamário (correspondente a 0,6% - 1% da dose materna). Não pode ser excluído risco para o lactente. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com este medicamento tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A amitriptilina reduziu a taxa de gravidezes no rato (ver secção 5.3).
Não existem dados sobre os efeitos da amitriptilina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A amitriptilina é um fármaco sedativo.

É de se esperar que os doentes aos quais são prescritos medicamentos psicotrópicos tenham alguma alteração ao nível da atenção e concentração em geral e devem ser advertidos sobre a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Estes efeitos adversos podem ser potenciados pela ingestão concomitante de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

A amitriptilina pode induzir efeitos secundários semelhantes a outros antidepressivos tricíclicos. Alguns dos efeitos secundários mencionados abaixo, p. ex., cefaleias, tremores, distúrbios da atenção, obstipação e diminuição da libido também podem ser sintomas de depressão e, geralmente, atenuam quando há melhoria do estado depressivo.

Na listagem abaixo utilizou-se a seguinte convenção:

Classes de sistemas de órgãos MedDRA / termo preferido;

Muito frequentes (> 1/10);

Frequentes (\geq 1/100, < 1/10);

Pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100);

Raros (> 1/10.000, < 1/1.000);

Muito raros (<1/10.000).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Depressão da medula óssea, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Diminuição do apetite.
	Desconhecido	Anorexia, elevação ou diminuição dos níveis de açúcar sanguíneo.
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Agressão.
	Frequentes	Estado de confusão, diminuição da libido, agitação.
	Pouco frequentes	Hipomania, mania, ansiedade, insónias, pesadelos.
	Raros	Delírio (em doentes idosos), alucinações (em doentes esquizofrénicos), pensamentos ou comportamentos suicidas*.
	Desconhecido	Paranoia.
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência, tremores, tonturas, cefaleias, , perturbações da fala (disartria).
	Frequentes	Distúrbios da atenção, disgeusia.

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
		parestesia, ataxia.
	Pouco frequentes	Convulsão.
	Muito raros	Acatisia, polineuropatia.
	Desconhecido	Perturbação extrapiramidal.
Afeções oculares	Muito frequentes	Distúrbio da acomodação.
	Frequentes	Midríase.
	Muito raro	Glaucoma agudo.
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufeno.
Cardiopatias	Muito frequentes	Palpitações, taquicardia.
	Frequentes	Bloqueio aurículo-ventricular, bloqueio do feixe.
	Pouco frequentes	Afeções de colapso, agravamento da insuficiência cardíaca.
	Raros	Arritmia.
	Muito raros	Cardiomiopatias, <i>torsade de pointes</i> .
	Desconhecido	Miocardite por hipersensibilidade.
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão ortostática.
	Pouco frequentes	Hipertensão.
	Desconhecido	Hipertermia.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Congestão nasal.
	Muito raros	Inflamação alérgica dos alvéolos pulmonares e do tecido pulmonar, respectivamente (alveolite, síndrome de Loefler).
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Boca seca, obstipação, náuseas.
	Pouco frequentes	Diarreia, vômitos, edema da língua.
	Raros	Aumento das glândulas salivares, íleo paralítico.
Afeções hepatobiliares	Raros	Icterícia.
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática (ex. doença hepática colestática).
	Desconhecido	Hepatite.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Hiperidrose.
	Pouco frequentes	Erupção cutânea, urticária, edema da face.
	Raros	Alopecia, reação de fotosensibilidade.
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Perturbações da micção.
	Pouco frequentes	Retenção urinária.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Disfunção erétil.
	Pouco frequentes	Galactorreia.
	Raros	Ginecomastia,.
Perturbações gerais e alterações no local de	Frequentes	Fadiga, sensação de sede.
	Raros	Pirexia.

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
administração		
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento de peso.
	Frequentes	Eletrocardiograma anormal, QT prolongado no eletrocardiograma, complexo QRS prolongado no eletrocardiograma, hiponatremia.
	Pouco frequentes	Aumento da pressão intraocular.
	Raros	Diminuição de peso. Provas da função hepática anormais, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento das transaminases.

*Foram notificados casos clínicos de pensamentos ou comportamentos suicidas durante o tratamento com amitriptilina ou imediatamente após a conclusão do tratamento (ver secção 4.4).

Estudos epidemiológicos, principalmente conduzidos em doentes com 50 anos de idade ou mais, demonstraram haver um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a receberem ISRSs e ADTs. Desconhece-se qual o mecanismo que leva a este risco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Sintomas anticolinérgicos: midríase, taquicardia, retenção urinária, membranas mucosas secas, motilidade intestinal reduzida. Convulsões. Febre. Ocorrência súbita de depressão do SNC. Diminuição do estado de consciência com progressão para coma. Depressão respiratória.

Sintomas cardíacos: arritmias (taquiarritmias ventriculares, *torsade de pointes*, fibrilhação ventricular). O ECG revela caracteristicamente um intervalo PR prolongado, alargamento do complexo QRS, prolongamento de QT, achatamento ou inversão da onda T, depressão do segmento ST, e graus variáveis de bloqueio cardíaco progredindo para paragem cardíaca. O alargamento do complexo QRS geralmente correlaciona-se bem com a gravidade da toxicidade após sobredosagens agudas. Insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico. Acidose metabólica, hipocalcemia.

A ingestão de 750 mg ou mais por um adulto pode resultar em toxicidade grave. Os efeitos na sobredosagem serão potenciados pela ingestão simultânea de álcool e de outros psicotrópicos. Existe uma considerável variabilidade individual na resposta à sobredosagem. As crianças são especialmente suscetíveis a cardiotoxicidade e convulsões.

Durante o acordar é possível que ocorram novamente confusão, agitação e alucinações e ataxia.

Tratamento

1. Admissão hospitalar (unidade de cuidados intensivos) se necessário. O tratamento é sintomático e de suporte.
2. Avaliar e tratar as ABC (vias aéreas, respiração e circulação), conforme apropriado. Assegurar um acesso IV. Monitorizar cuidadosamente, mesmo em casos aparentemente não complicados.

3. Examinar para ver se existem características clínicas. Verificar a ureia e eletrólitos – ver se o potássio está baixo e monitorizar o débito urinário. Verificar a gasometria arterial – ver se há acidose. Efetuar um eletrocardiograma – ver se o QRS > 0,16 segundos.
4. Não administrar flumazenilo para reverter a toxicidade às benzodiazepinas em sobredosagens mistas.
5. Considerar uma lavagem gástrica apenas se for no período de uma hora após uma sobredosagem potencialmente fatal.
6. Administrar 50 g de carvão se for no período de uma hora após a ingestão.
7. A patência das vias aéreas é mantida por intubação, quando necessário. O tratamento com respirador é aconselhável para prevenir uma possível paragem respiratória. Efetuar a monitorização contínua da função cardíaca por ECG durante 3 - 5 dias. O tratamento das seguintes situações será decidido caso a caso:
 - Intervalos QRS largos, insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares
 - Falha circulatória
 - Hipotensão
 - Hipertermia
 - Convulsões
 - Acidose metabólica.
8. A irrequietude e convulsões podem ser tratadas com diazepam.
9. Os doentes que manifestem sinais de toxicidade devem ser monitorizados durante um mínimo de 12 horas.
10. Monitorizar para rabdomiólise se o doente estiver inconsciente por um período considerável.
11. Uma vez que a sobredosagem é frequentemente deliberada, os doentes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Ocorreram mortes por sobredosagem deliberada ou acidental com esta classe de medicamentos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidepressivos – inibidor não seletivo da recaptção das monoaminas (antidepressivo tricíclico)
 Código ATC: N 06 AA 09

Mecanismo de ação

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico e um analgésico. Tem propriedades anticolinérgicas e sedativas acentuadas. Previne a recaptção e, por conseguinte, a inativação da noradrenalina e da serotonina nas terminações nervosas. A prevenção da recaptção destes neurotransmissores monoaminas potencia a sua ação no cérebro. Isto parece estar associado à atividade antidepressora.

O mecanismo de ação também inclui efeitos de bloqueio dos canais iónicos nos canais do sódio, potássio e NMDA, tanto ao nível central como da medula espinhal. Os efeitos da noradrenalina, sódio e NMDA são mecanismos conhecidos por estarem envolvidos na manutenção da dor neuropática, profilaxia da cefaleia do tipo tensão crónica e na profilaxia da enxaqueca. O efeito de redução da dor da amitriptilina não está associado às suas propriedades antidepressivas.

Os antidepressivos tricíclicos possuem uma afinidade, em graus variáveis, pelos recetores muscarínicos e da histamina H1.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da amitriptilina foi demonstrada no tratamento das seguintes indicações em adultos:

- Perturbação depressiva major
- Dor neuropática
- Profilaxia da cefaleia do tipo tensão crónica

- Profilaxia da enxaqueca

A eficácia e segurança da amitriptilina foi demonstrada no tratamento da enurese noturna em crianças com 6 anos de idade ou mais (ver secção 4.1).

As doses recomendadas encontram-se na secção 4.2. Para o tratamento da depressão, têm sido utilizadas doses de até 200 mg por dia e, ocasionalmente, até 300 mg por dia em doentes gravemente deprimidos no hospital.

Os efeitos antidepressivo e analgésico geralmente surgem após 2 - 4 semanas; a ação sedativa não é retardada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Comprimidos revestidos por película

<[Saroten e nomes associados 10 mg comprimidos revestidos por película, Saroten e nomes associados 25 mg comprimidos revestidos por película]

A administração oral dos comprimidos resulta em níveis séricos máximos em cerca de 4 horas ($t_{max} = 3,89 \pm 1,87$ horas; intervalo de 1,93 - 7,98 horas). Após a administração por via oral de 50 mg a C_{max} média = $30,95 \pm 9,61$ ng/ml; intervalo de 10,85 - 45,70 ng/ml ($111,57 \pm 34,64$ nmol/l; intervalo de 39,06 - 164,52 nmol/l). A biodisponibilidade oral média absoluta é de 53% ($F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$; intervalo de 0,219 - 0,756).>

<[Saroten e nomes associados 50 mg, comprimidos revestidos por película]

Após a administração oral, a amitriptilina é absorvida lentamente mas por completo. Devido à passagem, por vezes retardada, pelo trato gastrointestinal, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 1 a 5 (-8) horas.

A biodisponibilidade sistémica é de cerca de 50% da injeção intravenosa.>

Distribuição

O volume de distribuição (V_d)_β aparente estimado após a administração intravenosa é de 1.221 l \pm 280 l; intervalo de 769 - 1.702 l (16 ± 3 l/kg).

A ligação às proteínas do plasma é de cerca de 95%.

A amitriptilina e o principal metabolito, nortriptilina, passam através da barreira placentária.

Em mães a amamentar, a amitriptilina e a nortriptilina são excretadas em pequenas quantidades para o leite materno. A razão concentração no leite/concentração no plasma nas mulheres é de cerca de 1:1. A exposição diária estimada em bebés (amitriptilina + nortriptilina) é em média 2% das doses maternas de amitriptilina relacionadas com o peso (em mg/kg) correspondente (ver secção 4.6).

Biotransformação

O metabolismo da amitriptilina *in vitro* dá-se principalmente por desmetilação (CYP2C19, CYP3A4) e hidroxilação (CYP2D6) seguida de conjugação com ácido glucorónico. As outras isoenzimas envolvidas são a CYP1A2 e CYP2C9. O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético. O principal metabolito ativo é a amina secundária, nortriptilina.

A nortriptilina é um inibidor mais potente da recaptação da noradrenalina do que da serotonina, enquanto que a amitriptilina inibe a recaptação da noradrenalina e da serotonina igualmente bem. Outros metabolitos tais como a cis- e trans-10-hidroxiamitriptilina e a cis- e trans-10-hidroxinortriptilina têm o mesmo perfil que a nortriptilina mas são consideravelmente mais fracos. A desmetilnortriptilina e a amitriptilina-N-óxido encontram-se presentes no plasma apenas em quantidades mínimas; esta última é quase inativa. Todos os metabolitos são menos anticolinérgicos do

que a amitriptilina e a nortriptilina. No plasma, a quantidade de 10-hidroxinortriptilina total domina, mas a maior parte dos metabolitos são conjugados.

Eliminação

A semivida de eliminação ($t_{1/2}$) da amitriptilina após a administração por via oral é de cerca de 25 horas ($24,65 \pm 6,31$ horas; intervalo de 16,49 - 40,36 horas). A depuração sistémica média (Cl_s) é de $39,24 \pm 10,18$ l/h, intervalo de 24,53 - 53,73 l/h.

A excreção dá-se principalmente pela urina. A eliminação renal da amitriptilina inalterada é insignificante (cerca de 2%).

Os níveis plasmáticos de amitriptilina + nortriptilina no estado estacionário são atingidos no período de uma semana na maioria dos doentes e, no estado estacionário, o nível plasmático compreende partes aproximadamente iguais de amitriptilina e nortriptilina durante as 24 horas, após o tratamento com comprimidos convencionais 3 vezes por dia.

Doentes idosos

Foram demonstradas semividas mais longas e valores reduzidos da depuração oral (Cl_o) devido a uma taxa reduzida do metabolismo em doentes idosos.

Redução da função hepática

O compromisso hepático pode reduzir a excreção hepática resultando em níveis plasmáticos mais elevados, devendo ter-se precaução ao proceder-se à administração da dose nestes doentes (ver secção 4.2).

Redução da função renal

O compromisso renal não tem qualquer influência na cinética.

Polimorfismo

O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético (CYP2D6 e CYP2C19) (ver secção 4.2).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações plasmáticas da amitriptilina e da nortriptilina variam muito largamente entre indivíduos e não foi estabelecida uma correlação simples com a resposta terapêutica.

A concentração plasmática terapêutica na depressão major é de cerca de 80 – 200 ng/ml ($\approx 280 - 700$ nmol/l) (para a amitriptilina + nortriptilina). Os níveis acima de 300 - 400 ng/ml estão associados a um aumento do risco de distúrbios da condução cardíaca em termos de prolongamento do complexo QRS ou bloqueio AV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A amitriptilina inibiu os canais iónicos, que são responsáveis pela repolarização cardíaca (canais hERG), no intervalo micromolar superior das concentrações plasmáticas terapêuticas. Por conseguinte, a amitriptilina pode aumentar o risco de arritmia cardíaca (ver secção 4.4).

O potencial genotóxico da amitriptilina foi investigado em vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Apesar destas investigações terem revelado resultados parcialmente contraditórios, não se pode excluir, em particular, um potencial para induzir aberrações cromossomais. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

Em estudos de reprodução, não se observaram efeitos teratogénicos em ratinhos, ratos ou coelhos, quando se administrou amitriptilina por via oral em doses de 2 - 40 mg/kg/dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada de amitriptilina no ser humano de 150 mg/dia ou 3 mg/kg/dia para um doente de 50 kg). Contudo, os dados na literatura sugerem um risco de malformações e atrasos na ossificação de

ratinhos, hamsters, ratos e coelhos com 9 - 33 vezes a dose máxima recomendada. Houve uma possível associação com um efeito na fertilidade no rato, nomeadamente uma taxa de gravidez mais baixa. Desconhece-se a razão do efeito na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

1. NOME DO MEDICAMENTO

Saroten e nomes associados 2 ml, 50 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Saroten e nomes associados é indicado para o tratamento hospitalar da perturbação depressiva major em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento inicial

A posologia deve ser iniciada a um nível baixo e aumentada gradualmente, anotando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer evidência de intolerabilidade.

Saroten solução injetável é utilizado em doentes hospitalizados, especialmente para o tratamento inicial de perturbações depressivas.

Perfusão intravenosa

Em geral, X é adicionado a uma solução para perfusão. A dose diária varia, em geral, entre 1 a 3 ampolas de 2 ml (equivalente a 50 - 150 mg de cloridrato de amitriptilina/dia, equivalente a 44,2 - 132,6 mg de amitriptilina/dia).

A menos que prescrito de outro modo, os adultos receberão as suas doses diárias em 250 a 500 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9%, numa perfusão gota-a-gota durante 2 - 3 horas, com controlo da tensão arterial e do ECG.

Administração intramuscular

X também pode ser injetado num músculo grande (injeção i.m.). A menos que prescrito de outro modo, os adultos receberão meia ampola a 2 ampolas (1 a 4 ml de solução injetável, equivalente a 25 a 100 mg de cloridrato de amitriptilina por dia) em várias injeções únicas não superior a 25 mg de cloridrato de amitriptilina.

Aumento da dose

Se for necessário um aumento da dose, este deve ser efetuado em incrementos no período de 3 a 7 dias.

Não deve ser excedida uma dose diária máxima de 150 mg de amitriptilina administrada por injeção/perfusão.

Tratamento adicional com a formulação oral:

Após cerca de 1 a 2 semanas, pode iniciar-se uma redução gradual juntamente com uma alteração para as formulações orais para tratamento adicional. Daí em diante, deve seguir-se o esquema posológico e a duração do tratamento prescritos para a formulação oral.

Populações especiais

Recomenda-se uma redução da dose em doentes enfraquecidos, doentes com compromisso cerebral ou cardíaco, assim como em doentes com má circulação, problemas respiratórios, compromisso da função hepática ou compromisso renal avançado.

Redução da função hepática

É aconselhável uma administração cuidadosa da dose e, se possível, uma determinação do nível sérico.

Doentes idosos com mais de 65 anos de idade:

Os idosos geralmente requerem uma dose consideravelmente mais baixa e, em geral, apresentam um sucesso satisfatório do tratamento com metade da dose diária. As doses acima de 100 mg devem ser utilizadas com precaução.

População pediátrica

A amitriptilina não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, visto que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Inibidores da CYP2D6 do citocromo P450

Dependendo da resposta individual do doente, deve considerar-se uma dose mais baixa de amitriptilina no caso de se adicionar um inibidor forte da CYP2D6 (p. ex. bupropiona, quinidina, fluoxetina, paroxetina) ao tratamento com amitriptilina (ver secção 4.5).

Metabolizadores fracos conhecidos da CYP2D6 ou CYP2C19

Estes doentes podem ter concentrações plasmáticas mais elevadas de amitriptilina e do seu metabolito ativo nortriptilina. Tenha em consideração uma redução de 50% da dose inicial recomendada.

Modo de administração

X pode ser utilizado na forma de uma perfusão gota-a-gota ou de uma injeção intramuscular. A solução para perfusão preparada com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% tem de ser utilizada de imediato.

A posologia deve ser iniciada com um nível baixo e aumentada gradualmente, anotando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer evidência de intolerabilidade.

Tem de se evitar injeções incorretamente administradas (injeção subcutânea, paravenosa ou intra-arterial) devido ao risco de lesão tecidual considerável.

Duração do tratamento

A solução injetável deve ser utilizada principalmente para o tratamento agudo. Após 1 - 2 semanas, devem utilizar-se as formulações orais para tratamento adicional. O efeito antidepressor estabelece-se usualmente após 2-4 semanas; a acção sedativa não é retardada.

O tratamento com antidepressivos é sintomático e tem, portanto, de ser continuado durante um período de tempo apropriado, geralmente, até 6 meses após a recuperação, de modo a prevenir uma recaída.

Descontinuação do tratamento

Ao cessar-se a terapêutica, o fármaco deve ser gradualmente retirado durante um período de várias semanas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Enfarte do miocárdio recente. Qualquer grau de bloqueio cardíaco ou distúrbio do ritmo cardíaco e insuficiência da artéria coronária.

O tratamento concomitante com IMAOs (inibidores da monoaminoxidase) é contraindicado (ver secção 4.5).

A administração simultânea de amitriptilina e IMAOs pode causar síndrome da serotonina (uma combinação de sintomas, incluindo possivelmente agitação, confusão, tremor, mioclonia e hipertermia).

Assim como com outros antidepressivos tricíclicos, a amitriptilina não deve ser administrada a doentes que estejam a receber inibidores da monoaminoxidase (IMAOs). O tratamento com amitriptilina pode ser instituído 14 dias após a descontinuação de IMAOs irreversíveis não seletivos e no mínimo um dia após a descontinuação da moclobemida reversível. O tratamento com IMAOs pode ser introduzido 14 dias após a descontinuação da amitriptilina.

Doença hepática grave.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

É provável que ocorram arritmias cardíacas e hipotensão grave com uma dose elevada. Estas também podem ocorrer em doentes com doença cardíaca preexistente que estejam a tomar uma dose normal.

Pralongamento do intervalo QT

Foram notificados casos de pralongamento do intervalo QT e arritmia durante o período de pós-comercialização. Aconselha-se precaução em doentes com bradicardia significativa, em doentes com insuficiência cardíaca descompensada, ou em doentes que estejam a tomar concomitantemente fármacos que pralongam o intervalo QT. Sabe-se que os distúrbios eletrolíticos (hipocalemia, hipercalemia, hipomagnesemia) são afeções que aumentam o risco proarrítmico.

Os anestésicos administrados durante a terapêutica com antidepressivos tri/tetracíclicos podem aumentar o risco de arritmias e hipotensão. Se possível, descontinuar este medicamento vários dias antes de uma cirurgia; se for inevitável uma cirurgia de emergência, o anestesista deverá ser informado de que o doente está a ser tratado com os medicamentos em causa.

É necessário ter-se muito cuidado se a amitriptilina for administrada a doentes hipertíroides ou a doentes que estejam a receber medicação para a tiroide, já que podem desenvolver arritmias cardíacas.

Os doentes idosos são particularmente suscetíveis a hipotensão ortostática.

Este medicamento deve ser utilizado com precaução em doentes com perturbações convulsivas, retenção urinária, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, sintomatologia paranoide e doença hepática avançada ou doença cardiovascular, estenose do piloro e íleo paralítico.

Em doentes com a afeção rara de uma câmara anterior pouco profunda e estreitamento do ângulo da câmara, a dilatação da pupila pode desencadear crises de glaucoma agudo.

Suicídio/pensamentos suicidas

A depressão está associada a um aumento do risco de pensamentos suicidas, automutilação e suicídio (acontecimentos relacionados com suicídio). Este risco persiste até ocorrer uma remissão significativa. Uma vez que é possível que não ocorra uma melhoria durante as primeiras semanas ou mais de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados até que haja uma melhoria. É de experiência clínica em geral que o risco de suicídio poderá aumentar nas fases iniciais de recuperação. Sabe-se que os doentes com antecedentes de acontecimentos relacionados com suicídio ou aqueles que manifestem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam um maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio e devem ser sujeitos a uma monitorização cuidadosa durante o tratamento. Uma meta-análise de ensaios clínicos, com fármacos antidepressivos, controlados com placebo, em doentes adultos com perturbações do foro psiquiátrico,

demonstrou haver um aumento do risco de comportamento suicida com antidepressivos em comparação com o placebo em doentes com menos de 25 anos de idade. Uma supervisão apertada dos doentes, e em particular daqueles com um elevado risco, acompanhar a terapêutica farmacológica, especialmente no início do tratamento e após alterações da dose. Os doentes (e prestadores de cuidados dos doentes) devem ser alertados para a necessidade de monitorizar qualquer agravamento clínico, comportamento ou pensamentos suicida e alterações involuntárias do comportamento e procurar imediatamente ajuda médica se estes sintomas se manifestarem.

Nos maníaco-depressivos, pode ocorrer um desvio para a fase maníaca; se o doente entrar numa fase maníaca, a amitriptilina deve ser descontinuada.

Tal como descrito com outros psicotrópicos, a amitriptilina pode modificar as respostas à insulina e glucose, o que requer o ajuste da terapêutica antidiabética em doente diabéticos; para além disso, a própria doença depressiva pode afetar o equilíbrio da glucose nos doentes.

Foi notificada hiperpirexia com antidepressivos tricíclicos quando administrados com medicamentos anticolinérgicos ou neuroléuticos, especialmente nas estações quentes.

Após uma administração prolongada, a cessação abrupta da terapêutica pode produzir sintomas de privação tais como cefaleias, mal-estar, insónias e irritabilidade.

A amitriptilina deve ser utilizada com precaução em doentes que estejam a receber ISRSs (ver secções 4.2 e 4.5).

X contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

População pediátrica

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em crianças e adolescentes no que diz respeito ao crescimento, maturação e desenvolvimento cognitivo e comportamento (ver secção 4.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Potencial da amitriptilina para afetar outros medicamentos

Associações contraindicadas

IMAOs (não seletivos, assim como seletivos A [moclobemida] e B [selegilina]) - risco de “síndrome da serotonina” (ver secção 4.3).

Associações que não são recomendadas

Agentes simpaticomiméticos: a amitriptilina pode potenciar os efeitos cardiovasculares da adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (p. ex. conforme contido nos anestésicos locais e gerais e nos descongestionantes nasais).

Bloqueadores adrenérgicos neuronais: os antidepressivos tricíclicos podem contra-atacar os efeitos anti-hipertensores dos anti-hipertensores de ação central, tais como a guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. É aconselhável rever toda a terapêutica anti-hipertensora durante o tratamento com antidepressivos tricíclicos.

Agentes anticolinérgicos os antidepressivos tricíclicos podem potenciar os efeitos destes fármacos ao nível do olho, sistema nervoso central, intestinos e bexiga; deve evitar-se a utilização concomitante dos mesmos devido a um aumento do risco de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

Os fármacos que prolongam o intervalo QT, incluindo antiarritmicos tais como a quinidina, os anti-histamínicos astemizol e terfenadina, alguns antipsicóticos (de salientar a pimozida e o sertindol),

cisaprida, halofantrina e sotalol, podem aumentar a probabilidade de arritmias ventriculares ao serem tomados com antidepressivos tricíclicos.

Há que ter precaução ao utilizar-se amitriptilina e metadona concomitantemente devido a um potencial para efeitos aditivos ao nível do intervalo QT e a um aumento do risco de efeitos cardiovasculares graves.

Aconselha-se também precaução na coadministração de amitriptilina e diuréticos que induzem hipocalcemia (p. ex. furosemida).

Tioridazina: deve evitar-se a coadministração de amitriptilina e tioridazina (substrato da CYP2D6) devido à inibição do metabolismo da tioridazina e, conseqüentemente, a um aumento do risco de efeitos secundários cardíacos.

Tramadol: a utilização concomitante de tramadol (um substrato da CYP2D6) e antidepressivos tricíclicos (ADTs), tais como a amitriptilina, aumenta o risco de convulsões e de síndrome da serotonina. Para além disso, esta associação pode inibir o metabolismo do tramadol em metabolito ativo e, por conseguinte, aumentar as concentrações de tramadol causando potencialmente toxicidade por opioides.

Os *antifúngicos* tais como o fluconazol e a terbinafina aumentam as concentrações séricas dos tricíclicos, assim como a toxicidade que os acompanha. Ocorreram síncope e *torsade de pointes*.

Associações que requerem precauções de utilização

Depressores do SNC: a amitriptilina pode aumentar os efeitos sedativos do álcool, barbitúricos e outros depressores do SNC.

Potencial de outros medicamentos para afetar a amitriptilina

Os antidepressivos tricíclicos (ADT), incluindo a amitriptilina, são primariamente metabolizados pelas isoenzimas hepáticas CYP2D6 e CYP2C19 do citocromo P450, as quais são polimórficas na população. Outras isoenzimas envolvidas no metabolismo da amitriptilina são a CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9.

Inibidores da CYP2D6: a isoenzima CYP2D6 pode ser inibida por uma variedade de fármacos, p. ex. neuroléticos, inibidores da recaptção da serotonina, bloqueadores beta e antiarrítmicos. Exemplos de fortes inibidores da CYP2D6 incluem a bupropiona, fluoxetina, paroxetina e quinidina. Estes fármacos podem produzir reduções substanciais no metabolismo dos ADT e aumentos acentuados nas concentrações plasmáticas. Considere monitorizar os níveis plasmáticos do ADT sempre que se coadministrar um ADT com outro fármaco que se sabe ser um inibidor da CYP2D6. Pode ser necessário ajustar a dose de amitriptilina (ver secção 4.2).

Outros inibidores do citocromo P450: a cimetidina, metilfenidato e bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. diltiazem e verapamil) podem aumentar os níveis plasmáticos dos antidepressivos tricíclicos e a toxicidade que os acompanha. Foi observado que os antifúngicos como o fluconazol (inibidor da CYP2C9) e a terbinafina (inibidor da CYP2D6) aumentam os níveis séricos da amitriptilina e da nortriptilina.

As *isoenzimas CYP3A4 e CYP1A2* metabolizam a amitriptilina numa extensão menor. Contudo, demonstrou-se que a fluvoxamina (inibidor forte da CYP1A2) aumenta as concentrações plasmáticas da amitriptilina e esta associação deve ser evitada. É de se esperar interações clinicamente relevantes com a utilização concomitante de amitriptilina e inibidores fortes da CYP3A4, tais como o cetoconazol, itraconazol e ritonavir.

Os *antidepressivos tricíclicos e neuroléticos* inibem mutuamente o metabolismo de cada um; isto pode levar a uma redução do limiar convulsivo e de convulsões. Poderá ser necessário ajustar a posologia destes fármacos.

Indutores do citocromo P450: os contraceptivos orais, a rifampicina, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina e hipericão (*Hypericum perforatum*) podem aumentar o metabolismo dos antidepressivos tricíclicos, resultando em níveis plasmáticos mais baixos de antidepressivos tricíclicos e numa resposta antidepressiva reduzida.

Na *presença de etanol*, as concentrações plasmáticas de amitriptilina livre e as concentrações de nortriptilina aumentaram.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem apenas dados clínicos limitados sobre a amitriptilina no que diz respeito a gravidezes expostas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e apenas após cuidadosa consideração quanto aos riscos/benefícios.

Durante a utilização crónica e após a administração nas últimas semanas de gravidez, podem ocorrer sintomas de privação no recém-nascido. Isto pode incluir irritabilidade, hipertonia, tremores, respiração irregular, beber pouco e chorar alto e, possivelmente, sintomas anticolinérgicos (retenção urinária, obstipação).

Amamentação

A amitriptilina e os seus metabolitos são excretados no leite humano (correspondente a 0,6% - 1% da dose materna). Não pode ser excluído risco para o lactente. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com este medicamento tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A amitriptilina reduziu a taxa de gravidezes no rato (ver secção 5.3). Não existem dados sobre os efeitos da amitriptilina na fertilidade humana.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A amitriptilina é um fármaco sedativo.

É de se esperar que os doentes aos quais são prescritos medicamentos psicotrópicos tenham alguma alteração ao nível da atenção e concentração em geral e devem ser advertidos sobre a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Estes efeitos adversos podem ser potenciados pela ingestão concomitante de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

A amitriptilina pode induzir efeitos secundários semelhantes a outros antidepressivos tricíclicos. Alguns dos efeitos secundários mencionados abaixo, p. ex., cefaleias, tremores, distúrbios da atenção, obstipação e diminuição da libido também podem ser sintomas de depressão e, geralmente, atenuam quando há melhoria do estado depressivo.

Na listagem abaixo utilizou-se a seguinte convenção:

Classes de sistemas de órgãos MedDRA / termo preferido;

Muito frequentes (> 1/10);

Frequentes (\geq 1/100, < 1/10);

Pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100);

Raros (> 1/10.000, < 1/1.000);

Muito raros (<1/10.000);

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
Doenças do sangue e do sistema linfático	Raros	Depressão da medula óssea, agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Raros	Diminuição do apetite.
	Desconhecido	Anorexia, elevação ou diminuição dos níveis de açúcar sanguíneo.
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Agressão.
	Frequentes	Estado de confusão, diminuição da libido, agitação.
	Pouco frequentes	Hipomania, mania, ansiedade, insónias, pesadelos.
	Raros	Delírio (em doentes idosos), alucinações (em doentes esquizofrénicos), pensamentos ou comportamentos suicidas*.
	Desconhecido	Paranoia.
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência, tremores, tonturas, cefaleias, , perturbações da fala (disartria).
	Frequentes	Distúrbios da atenção, disgeusia. parestesia, ataxia.
	Pouco frequentes	Convulsão.
	Muito raros	Acatisia, polineuropatia.
	Desconhecido	Perturbação extrapiramidal.
Afeções oculares	Muito frequentes	Distúrbio da acomodação.
	Frequentes	Midríase.
	Muito raro	Glaucoma agudo.
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufeno.
Cardiopatias	Muito frequentes	Palpitações, taquicardia
	Frequentes	Bloqueio aurículo-ventricular, bloqueio do feixe.
	Pouco frequentes	Afeções de colapso, agravamento da insuficiência cardíaca.
	Raros	Arritmia.
	Muito raros	Cardiomiopatias, <i>torsade de pointes</i> .
	Desconhecido	Miocardite por hipersensibilidade.
Vasculopatias	Muito frequentes	Hipotensão ortostática.
	Pouco frequentes	Hipertensão
	Desconhecido	Hipertermia.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Congestão nasal.
	Muito raros	Inflamação alérgica dos alvéolos pulmonares e do tecido pulmonar, respectivamente (alveolite, síndrome de Loefler).
Doenças gastrointestinais	Muito	Boca seca, obstipação, náuseas.

CSO MedDRA	Frequência	Termo preferido
	frequentes	
	Pouco frequentes	Diarreia, vômitos, edema da língua.
	Raros	Aumento das glândulas salivares, fleo paralítico.
Afeções hepatobiliares	Raros	Icterícia.
	Pouco frequentes	Insuficiência hepática (ex. doença hepática colestática).
	Desconhecido	Hepatite.
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Muito frequentes	Hiperidrose.
	Pouco frequentes	Erupção cutânea, urticária, edema da face.
	Raros	Alopecia, reação de fotosensibilidade.
Doenças renais e urinárias	Frequentes	Perturbações da micção.
	Pouco frequentes	Retenção urinária.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Frequentes	Disfunção erétil.
	Pouco frequentes	Galactorreia.
	Raros	Ginecomastia.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, sensação de sede.
	Raros	Pirexia.
	Desconhecido	Reações no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Aumento de peso.
	Frequentes	Eletrocardiograma anormal, QT prolongado no eletrocardiograma, complexo QRS prolongado no eletrocardiograma, hiponatremia.
	Pouco frequentes	Aumento da pressão intraocular.
	Raros	Diminuição de peso. Provas da função hepática anormais, aumento da fosfatase alcalina no sangue, aumento das transaminases.

*Foram notificados casos clínicos de pensamentos ou comportamentos suicidas durante o tratamento com amitriptilina ou imediatamente após a conclusão do tratamento (ver secção 4.4).

Estudos epidemiológicos, principalmente conduzidos em doentes com 50 anos de idade ou mais, demonstraram haver um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a receberem ISRSs e ADTs. Desconhece-se qual o mecanismo que leva a este risco.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Sintomas anticolinérgicos: midríase, taquicardia, retenção urinária, membranas mucosas secas, motilidade intestinal reduzida. Convulsões, febre. Ocorrência súbita de depressão do SNC. Diminuição do estado de consciência com progressão para coma. Depressão respiratória.

Sintomas cardíacos: arritmias (taquiarritmias ventriculares, *torsade de pointes*, fibrilhação ventricular). O ECG revela caracteristicamente um intervalo PR prolongado, alargamento do complexo QRS, prolongamento de QT, achatamento ou inversão da onda T, depressão do segmento ST, e graus variáveis de bloqueio cardíaco progredindo para paragem cardíaca. O alargamento do complexo QRS geralmente correlaciona-se bem com a gravidade da toxicidade após sobredosagens agudas. Insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico. Acidose metabólica, hipocalemia.

Os efeitos na sobredosagem serão potenciados pela ingestão simultânea de álcool e de outros psicotrópicos. Existe uma considerável variabilidade individual na resposta à sobredosagem. As crianças são especialmente suscetíveis a cardiotoxicidade e convulsões.

Durante o acordar é possível que ocorram novamente confusão, agitação e alucinações e ataxia.

Tratamento

1. Admissão hospitalar (unidade de cuidados intensivos) se necessário. O tratamento é sintomático e de suporte.
2. Avaliar e tratar as ABC (vias aéreas, respiração e circulação), conforme apropriado. Assegurar um acesso IV. Monitorizar cuidadosamente, mesmo em casos aparentemente não complicados.
3. Examinar para ver se existem características clínicas. Verificar a ureia e eletrólitos – ver se o potássio está baixo e monitorizar o débito urinário. Verificar a gasometria arterial – ver se há acidose. Efetuar um eletrocardiograma – ver se o QRS > 0,16 segundos.
4. Não administrar flumazenilo para reverter a toxicidade às benzodiazepinas em sobredosagens mistas.
5. A patência das vias aéreas é mantida por intubação, quando necessário. O tratamento com respirador é aconselhável para prevenir uma possível paragem respiratória. Efetuar a monitorização contínua da função cardíaca por ECG durante 3 - 5 dias. O tratamento das seguintes situações será decidido caso a caso:
 - Intervalos QRS largos, insuficiência cardíaca e arritmias ventriculares
 - Falha circulatória
 - Hipotensão
 - Hipertermia
 - Convulsões
 - Acidose metabólica
6. A irrequietude e convulsões podem ser tratadas com diazepam.
7. Os doentes que manifestem sinais de toxicidade devem ser monitorizados durante um mínimo de 12 horas.
8. Monitorizar para rabdomiólise se o doente estiver inconsciente por um período considerável.
9. Uma vez que a sobredosagem é frequentemente deliberada, os doentes podem tentar o suicídio por outros meios durante a fase de recuperação. Ocorreram mortes por sobredosagem deliberada ou acidental com esta classe de medicamentos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico

Antidepressivos - inibidor não seletivo da recaptação das monoaminas (antidepressivo tricíclico)

Código ATC: N 06 AA 09

Mecanismo de ação

A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico e um analgésico. Tem propriedades anticolinérgicas e sedativas acentuadas. Previne a recaptção e, por conseguinte, a inativação da noradrenalina e da serotonina nas terminações nervosas. A prevenção da recaptção destes neurotransmissores monoaminas potencia a sua ação no cérebro. Isto parece estar associado à atividade antidepressora. Os antidepressivos tricíclicos possuem uma afinidade, em graus variáveis, pelos recetores muscarínicos e da histamina H1.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança da amitriptilina (na forma de solução injetável) foi demonstrada para a indicação perturbação depressiva major.

O efeito antidepressivo geralmente surge após 2 - 4 semanas; a ação sedativa não é retardada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Dado evitar-se o metabolismo de primeira passagem no fígado, após a administração intravenosa, o fármaco atinge concentrações plasmáticas máximas muito rapidamente e por completo, com um consequente declínio rápido, bifásico, que reflete a geração do equilíbrio de distribuição entre tecidos e compartimentos periférico e central.

Distribuição

O volume de distribuição (V_d)_β aparente estimado após a administração intravenosa é de 1.221 l ± 280 l; intervalo de 769 - 1.702 l (16 ± 3 l/kg).

A ligação às proteínas do plasma é de cerca de 95%.

A amitriptilina e o principal metabolito, nortriptilina, passam através da barreira placentária.

Em mães a amamentar, a amitriptilina e a nortriptilina são excretadas em pequenas quantidades para o leite materno. A razão concentração no leite/concentração sérica nas mulheres é de cerca de 1:1. A exposição diária estimada em bebés (amitriptilina + nortriptilina) é em média 2% das doses maternas de amitriptilina relacionadas com o peso (em mg/kg) correspondente (ver secção 4.6).

Biotransformação

O metabolismo da amitriptilina *in vitro* dá-se principalmente por desmetilação (CYP2C19, CYP3A) e hidroxilação (CYP2D6) seguida de conjugação com ácido glucorónico. As outras isoenzimas envolvidas são a CYP1A2 e CYP2C9. O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético. O principal metabolito ativo é a amina secundária, nortriptilina. A nortriptilina é um inibidor mais potente da recaptção da noradrenalina do que da serotonina, enquanto que a amitriptilina inibe a recaptção da noradrenalina e da serotonina igualmente bem. Outros metabolitos tais como a cis- e trans-10-hidroxi-amitriptilina e a cis- e trans-10-hidroxi-nortriptilina têm o mesmo perfil que a nortriptilina mas são consideravelmente menos potentes. A desmetilnortriptilina e a amitriptilina-N-óxido encontram-se presentes no plasma apenas em quantidades mínimas; esta última é quase inativa. Todos os metabolitos apresentam menos atividade anticolinérgica do que a amitriptilina e a nortriptilina. No plasma, a quantidade de 10-hidroxi-nortriptilina total domina, mas a maior parte dos metabolitos são conjugados.

Eliminação

A semivida de eliminação plasmática após a administração IV de 40 - 60 mg de cloridrato de amitriptilina foi de 10,1 - 27,8 h, e após 15 mg foi de 15,5 - 19,5 h. Em indivíduos idosos a semivida é prolongada.

A depuração sistémica média (Cl_s) é de $51,5 \pm 13,8$ l/h, intervalo de 25,6 - 71,8 l/h.

A semivida de eliminação ($t_{1/2 \beta}$) da amitriptilina após a administração por via oral é de cerca de 25 horas ($24,65 \pm 6,31$ horas; intervalo de 16,49 - 40,36 horas). A depuração sistémica média (Cl_s) é de $39,24 \pm 10,18$ l/h, intervalo de 24,53 - 53,73 l/h.

A excreção dá-se principalmente pela urina. A eliminação renal da amitriptilina inalterada é insignificante (cerca de 2%).

Os níveis plasmáticos de amitriptilina + nortriptilina no estado estacionário são atingidos no período de uma semana na maioria dos doentes e, no estado estacionário, o nível plasmático compreende partes aproximadamente iguais de amitriptilina e nortriptilina durante as 24 horas, após o tratamento com comprimidos convencionais 3 vezes por dia.

Doentes idosos

Foram demonstrados valores de semivida mais longos devido a uma taxa reduzida do metabolismo em doentes idosos.

Redução da função hepática

O compromisso hepático pode reduzir a excreção hepática resultando em níveis plasmáticos mais elevados, devendo ter-se precaução ao proceder-se à administração da dose nestes doentes (ver secção 4.2).

Redução da função renal

O compromisso renal não tem qualquer influência na cinética.

Polimorfismo

O metabolismo está sujeito a polimorfismo genético (CYP2D6 e CYP2C19) (ver secção 4.2).

Relação farmacocinética/farmacodinâmica

As concentrações plasmáticas da amitriptilina e da nortriptilina variam muito largamente entre indivíduos e não foi estabelecida uma correlação simples com a resposta terapêutica.

A concentração plasmática terapêutica na depressão major é de cerca de 80 - 200 ng/ml ($\approx 280 - 700$ nmol/l) (para a amitriptilina + nortriptilina). Os níveis acima de 300 - 400 ng/ml estão associados a um aumento do risco de distúrbios da condução cardíaca em termos de prolongamento do complexo QRS ou bloqueio AV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A amitriptilina inibiu os canais iónicos, que são responsáveis pela repolarização cardíaca (canais hERG), no intervalo micromolar superior das concentrações plasmáticas terapêuticas. Por conseguinte, a amitriptilina pode aumentar o risco de arritmia cardíaca (ver secção 4.4).

O potencial genotóxico da amitriptilina foi investigado em vários estudos *in vitro* e *in vivo*. Apesar destas investigações terem revelado resultados parcialmente contraditórios, não se pode excluir, em particular, um potencial para induzir aberrações cromossomais. Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade a longo prazo.

Em estudos de reprodução, não se observaram efeitos teratogénicos em ratinhos, ratos ou coelhos, quando se administrou amitriptilina por via oral em doses de 2 - 40 mg/kg/dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada de amitriptilina no ser humano de 150 mg/dia ou 3 mg/kg/dia para um doente de 50 kg). Contudo, os dados na literatura sugerem um risco de malformações e atrasos na ossificação de ratinhos, hamsters, ratos e coelhos de 9 - 33 vezes a dose máxima recomendada. Houve uma possível associação com um efeito na fertilidade no rato, nomeadamente uma taxa de gravidez mais baixa. Desconhece-se a razão do efeito na fertilidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Cartonagem/Rótulo

1. NOME DO MEDICAMENTO

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

<[Saroten e nomes associados 10 mg comprimidos revestidos por película; Saroten e nomes associados 25 mg comprimidos revestidos por película; Saroten e nomes associados 25 mg cápsulas duras de libertação prolongada; Saroten e nomes associados 50 mg cápsulas duras de libertação prolongada; Saroten e nomes associados 50 mg comprimidos revestidos por película] Amitriptilina>

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada, Saroten e nomes associados 2 ml, 50 mg solução injetável] Cloridrato de amitriptilina>

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

[A ser completado nacionalmente]

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

[A ser completado nacionalmente]

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

[A ser completado nacionalmente]

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

[A ser completado nacionalmente]

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

[A ser completado nacionalmente]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

<[Saroten e nomes associados 10 mg comprimidos revestidos por película; Saroten e nomes associados 25 mg comprimidos revestidos por película; Saroten e nomes associados 25 mg cápsulas duras de libertação prolongada; Saroten e nomes associados 50 mg cápsulas duras de libertação prolongada; Saroten e nomes associados 50 mg comprimidos revestidos por película]
Amitriptilina>

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada]
Cloridrato de amitriptilina>

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

AMPOLA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Cloridrato de amitriptilina

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Solução para perfusão i.v. e injeção i.m.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Saroten e nomes associados (ver anexo I) 25 mg cápsulas de libertação prolongada
Amitriptilina

Saroten e nomes associados (ver anexo I) 50 mg cápsulas de libertação prolongada
Amitriptilina

Saroten e nomes associados (ver anexo I) 75 mg comprimido de libertação modificada
Cloridrato de amitriptilina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é X e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar X
3. Como tomar X
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar X
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é X e para que é utilizado

X pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por antidepressivos tricíclicos.

Este medicamento é utilizado para tratar:

- Depressão em adultos (episódios depressivos major)
- Dor neuropática em adultos
- Profilaxia da dor de cabeça do tipo tensão crónica em adultos
- Profilaxia da enxaqueca em adultos
- Urinar durante o sono em crianças com 6 anos de idade ou mais, apenas quando outras causas orgânicas como a espinha bífida ou outras doenças relacionadas tenham sido excluídas e não se conseguiu uma resposta a todos os tratamentos não farmacológicos e farmacológicos, incluindo relaxantes musculares e desmopressina. Este medicamento só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento de doentes com urinar durante o sono persistente.

2. O que precisa de saber antes de tomar X

Não tome X:

- se tem alergia à amitriptilina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve recentemente um ataque de coração (enfarte do miocárdio)
- se tem problemas de coração, tais como distúrbios do ritmo do coração que se observam num eletrocardiograma (ECG), bloqueio no coração, ou doença da artéria coronária
- Se está a tomar medicamentos conhecidos como inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)
- se tomou IMAOs nos últimos 14 dias
- se tomou moclobemida no dia anterior
- se tem uma doença de fígado grave.

Se for tratado com X, tem de parar de tomar este medicamento e esperar 14 dias antes de iniciar tratamento com um IMAO.

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar X.

Podem ocorrer perturbações do ritmo do coração e hipotensão se receber uma dose elevada de amitriptilina. Isto também poderá ocorrer com doses habituais se tiver uma doença de coração preexistente.

Prolongamento do intervalo QT

Foi comunicado um problema de coração chamado “prolongamento do intervalo QT” (que aparece no seu eletrocardiograma, ECG) e perturbações do ritmo do coração (batimento rápido ou irregular do coração) com X. Informe o seu médico se:

- tem um ritmo lento do coração,
- tem ou teve um problema em que o seu coração não consegue bombear o sangue pelo organismo todo tão bem como deveria (uma afeção chamada insuficiência cardíaca),
- está a tomar qualquer outra medicação que possa causar problemas de coração, ou
- tem um problema que faz com que tenha um baixo nível de potássio ou magnésio ou um nível elevado de potássio no seu sangue
- tem uma cirurgia planeada, uma vez que poderá ser necessário parar o tratamento com amitriptilina antes de lhe serem administrados anestésicos. No caso de uma cirurgia aguda, o anestesista deve ser informado sobre o tratamento com amitriptilina.
- tem uma glândula tiroide excessivamente ativa ou está a a receber medicação para a tiroide.

Pensamentos de suicídio e agravamento da sua depressão

Se está deprimido pode, por vezes, ter pensamentos de se automutilar ou de se matar. Estes podem aumentar quando começar a tomar os antidepressivos, já que todos estes medicamentos demoram tempo a funcionar, geralmente cerca de duas semanas, mas por vezes mais tempo.

É muito provável que pense deste modo:

- Se teve anteriormente pensamentos sobre matar-se ou automutilar-se.
- Se for um jovem adulto. A informação de ensaios clínicos demonstrou haver um risco aumentado de comportamento suicida em jovens adultos (menos de 25 anos de idade) com perturbações do foro psiquiátrico que foram tratados com um antidepressivo.

Se tem pensamentos de automutilação ou de se matar em qualquer altura, contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.

Poderá achar útil informar um familiar ou um amigo próximo de que está deprimido e pedir-lhes que leiam este folheto. Poderá pedir-lhes para lhe dizerem se acham que a sua depressão ou ansiedade se agravou ou se estão preocupados com alterações no seu comportamento.

Episódios de mania

Alguns doentes com doença maníaco-depressiva podem entrar numa fase maníaca. Esta caracteriza-se por ideias profusas que mudam muito rapidamente, uma alegria exagerada e atividade física excessiva. Nesses casos, é importante contactar o seu médico que provavelmente mudará a sua medicação.

Informe o seu médico se tem ou teve no passado quaisquer problemas médicos, especialmente se teve

- glaucoma de ângulo estreito (perda de visão devido a uma pressão anormalmente elevada no olho)
- epilepsia, antecedentes de convulsões ou crises
- dificuldade ao urinar
- próstata aumentada
- doença da tiroide
- doença bipolar

- esquizofrenia
- doença grave do fígado
- doença grave do coração
- estenose do piloro (estreitamento da saída gástrica) e íleo paralítico (intestino bloqueado)
- diabetes, já que poderá ter de ajustar o seu medicamento antidiabético.

Se utilizar antidepressivos tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), o seu médico poderá considerar alterar a dose do seu medicamento (ver também secção 2 Outros medicamentos e X e secção 3).

Os idosos têm uma maior probabilidade de sofrerem certos efeitos secundários tais como tonturas ao levantar devido à baixa pressão sanguínea (ver também secção 4 Efeitos secundários possíveis).

Crianças e adolescentes

Depressão, dor neuropática, dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para estes tratamentos uma vez que a segurança e eficácia não se encontram estabelecidas neste grupo etário.

Urinar durante o sono

- Deve efetuar-se um ECG antes de se iniciar a terapêutica com amitriptilina para excluir a síndrome de QT longo
- Estes medicamentos não devem ser tomados ao mesmo tempo que um fármaco anticolinérgico (ver também secção 2 Outros medicamentos e X)
- Também podem desenvolver-se pensamentos e comportamentos suicidas durante a fase inicial do tratamento com antidepressivos para distúrbios que não a depressão; por conseguinte, devem seguir-se as mesmas precauções observadas no tratamento de doentes com depressão ao tratarem-se doentes com enurese

Outros medicamentos e X

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros medicamentos e isto, por vezes, pode causar efeitos secundários graves.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, tais como:

- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) p. ex. fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida ou tranilcipromina (utilizadas para tratar a depressão) ou selegilina (utilizada para tratar a doença de Parkinson). Estes não devem ser tomados ao mesmo tempo que X (ver secção 2 Não tome X)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (estes podem estar presentes em medicamentos para a tosse ou para a constipação, e em alguns anestésicos)
- medicamentos para tratar a tensão arterial alta, por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. diltiazem e verapamilo), guanetidina, betanidina, clonidina, reserpina e metildopa
- anticolinérgicos tais como certos medicamentos para tratar a doença de Parkinson e doenças gastrointestinais (p. ex. atropina, hiosciamina)
- tioridazina (utilizada para tratar a esquizofrenia)
- tramadol (para as dores)
- medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex. fluconazol, terbinafina, cetoconazol e itraconazol)
- sedativos (p. ex. barbitúricos)
- antidepressivos (p. ex. ISRSs (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina) e bupropiona)
- medicamentos para certas afeções do coração (p. ex. bloqueadores beta e antiarrítmicos)
- cimetidina (utilizada para tratar úlceras de estômago)
- metilfenidato (utilizado para tratar a PHDA)
- ritonavir (utilizado para tratar o VIH)
- contraceptivos orais
- rifampicina (para tratar infeções)

- fenitoína e carbamazepina (utilizadas para tratar a epilepsia)
- hipericão (*hypericum perforatum*) – um remédio à base de plantas utilizado para a depressão.
- Medicação da tiróide.

Deve ainda informar o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente um medicamento que possa afetar o ritmo do coração, p. ex.:

- medicamentos para tratar os batimentos irregulares do coração (p. ex. quinidina e sotalol)
- astemizol e terfenadina (utilizados para tratar alergias e febre dos fenos)
- medicamentos utilizados para tratar algumas doenças mentais (p. ex. pimozida e sertindol)
- cisaprida (utilizada para tratar certos tipos de indigestão)
- halofantrina (utilizada para tratar a malária)
- metadona (utilizada para tratar a dor e para desintoxicação)
- diuréticos (p. ex. furosemida)

Se for submetido a uma operação e receber uma anestesia geral ou local, deve informar o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Igualmente, deve informar o seu dentista de que está a tomar este medicamento se receber uma anestesia local.

X com álcool

Não é aconselhável beber álcool durante o tratamento com este medicamento já que poderá aumentar o efeito sedativo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez a menos que seja claramente considerada necessária pelo seu médico e apenas após cuidadosa consideração do benefício e risco. Se tomou este medicamento durante a última parte da gravidez, o recém-nascido poderá manifestar sintomas de privação, tais como irritabilidade, aumento da tensão muscular, tremores, respiração irregular, beber pouco, chorar alto, retenção urinária e prisão de ventre.

O seu médico aconselhá-la-á se deverá começar/continuar/parar a amamentação ou parar de utilizar este medicamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar sonolência e tonturas, especialmente no início do tratamento. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas se estiver afetado.

<[Saroten e nomes associados cápsulas duras de libertação prolongada]

X contém sacarose

Se o seu médico o informou que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.>

3. Como tomar X

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Nem todos os esquemas posológicos poderão ser conseguidos com todas as formas farmacêuticas/dosagens. Deve seleccionar-se a formulação dosagem adequada para as doses iniciais e para quaisquer incrementos posológicos subsequentes.

Depressão

Adultos

A dose inicial recomendada é de 50 mg à noite. Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar a sua dose gradualmente para 150 mg à noite.

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de libertação modificada]

Devido às duas ranhuras Saroten retard Tabs pode ser dividido em três partes. Portanto, a posologia pode ser aumentada em incrementos de 25 mg de cloridrato de amitriptilina. As partes que não são necessárias no momento podem ser conservadas no reservatório da caixa de comprimidos (por baixo do fecho de deslizar), até à administração seguinte.>

Idosos (com mais de 65 anos de idade) e doentes com doença cardiovascular

A dose inicial recomendada é de 25 mg à noite. Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar a dose para 100 mg.

Se receber doses no intervalo de 100 mg - 150 mg à noite, o seu médico poderá ter de manter um seguimento mais frequente consigo.

Utilização em crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças ou adolescentes para o tratamento da depressão. Para mais informações, queira ver a secção 2.

Dor neuropática, dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca

O seu médico ajustará a medicação de acordo com os seus sintomas e a sua resposta ao tratamento.

Adultos

É muito provável que o seu médico opte por iniciar o seu tratamento com Saroten comprimidos revestidos por película antes de iniciar o tratamento com X.

A dose inicial deve ser de 10 mg – 25 mg à noite. As doses recomendadas são 25 mg – 75 mg à noite.

Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar gradualmente a dose. Se receber doses acima de 100 mg dia, o seu médico poderá necessitar de manter um seguimento mais frequente consigo.

Idosos (com mais de 65 anos de idade) e doentes com doença cardiovascular

A dose inicial recomendada é de 10 mg - 25 mg à noite. Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar gradualmente a dose.

Se receber doses no intervalo acima de 75 mg por dia, o seu médico poderá ter de manter um seguimento mais frequente consigo.

Utilização em crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças ou adolescentes para o tratamento da dor neuropática, profilaxia da dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca. Para mais informação, queira ver a secção 2.

Urinar durante o sono

Utilização em crianças e adolescentes

As doses recomendadas em crianças:

- com menos de 6 anos de idade: ver secção 2 Não tome X
- com 6 a 10 anos de idade: 10 mg – 20 mg dia. Neste grupo etário deve usar-se uma forma de dosagem mais adequada.
- com 11 anos de idade ou mais: 25 mg – 50 mg.

A dose deve ser gradualmente aumentada.

Tome este medicamento 1 - 1½ horas antes de deitar.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico efetuará um ECG do seu coração para verificar se há sinais de um batimento invulgar do coração.

O seu médico irá reavaliar o seu tratamento após 3 meses e, se necessário, efetuar um novo ECG.

Não pare o tratamento sem primeiro consultar o seu médico.

Doentes com riscos especiais

Os doentes com doenças do fígado ou pessoas que se sabe serem “fracas metabolizadoras” geralmente recebem doses mais baixas.

O seu médico poderá colher amostras de sangue para determinar o nível de amitriptilina no sangue (ver também secção 2).

Como e quando tomar X

Este medicamento é para ser tomado todas as noites como dose diária única.

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

<[Saroten e nomes associados cápsulas duras de libertação prolongada]

Engula as cápsulas com um pouco de água.

Se tiver dificuldade em engolir as cápsulas, pode abri-las e misturar os grânulos com, p.ex., iogurte ou uma bebida fria. Não mastigue os grânulos.>

<[Saroten e nomes associados 75 mg comprimidos de libertação modificada]

A ranhura facilita a divisão do comprimido retard em 3 doses iguais. As partes que não são necessárias no momento podem ser conservadas no reservatório da caixa de comprimidos.

X pode ser tomado com ou sem alimentos

Os comprimidos devem ser engolidos com água independentemente das refeições.>

Duração do tratamento

Não altere a dose do medicamento nem pare de tomar o medicamento sem primeiro consultar o seu médico.

Depressão

Assim como com outros medicamentos para o tratamento da depressão, pode demorar algumas semanas antes de sentir qualquer melhoria.

Ao tratar-se a depressão, a duração do tratamento é individual e é, geralmente, de pelo menos 6 meses. A duração do tratamento é decidida pelo seu médico.

Continue a tomar este medicamento o tempo que for recomendado pelo seu médico.

A doença subjacente pode persistir durante muito tempo. Se parar o seu tratamento demasiado cedo, os seus sintomas poderão voltar.

Dor neuropática, dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca

Poderá demorar algumas semanas antes de sentir qualquer melhoria na sua dor.

Fale com o seu médico sobre a duração do seu tratamento e continue a tomar este medicamento o tempo que o seu médico lhe recomendar.

Urinar durante o sono

O seu médico irá avaliar se o tratamento deve continuar para além dos 3 meses.

Se tomar mais X do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgências do hospital mais próximo. Faça isto mesmo se não houver sinais de desconforto ou de envenenamento. Leve a embalagem do medicamento consigo se for ao médico ou ao hospital.

Os sintomas de sobredosagem incluem:

- pupilas dilatadas
- batimentos rápidos ou irregulares do coração
- dificuldade em urinar
- boca e língua seca
- bloqueio dos intestinos
- convulsões
- febre
- agitação
- confusão
- alucinações
- movimentos descontrolados
- tensão arterial baixa, pulsação fraca, palidez
- dificuldade em respirar
- descoloração azul da pele
- diminuição da frequência do coração
- sonolência
- perda de consciência
- coma
- vários sintomas do coração tais como, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico, acidose metabólica, hipocalemia.

Caso se tenha esquecido de tomar X

Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar X

O seu médico irá decidir quando e como parar o seu tratamento para evitar quaisquer sintomas desagradáveis que possam ocorrer caso seja cessado abruptamente (p. ex. dores de cabeça, mal-estar, falta de sono e irritabilidade).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver qualquer um dos sintomas seguintes deve consultar o seu médico imediatamente:

- Ataques de visão desfocada intermitente, visão em arco-íris e dor no olho. Deve fazer um exame aos olhos imediatamente antes de poder continuar o tratamento com este medicamento. Esta afeção pode ser um sinal de glaucoma agudo. Efeito secundário muito raro, pode afectar até 1 em cada 10 000 pessoas.
- Um problema do coração chamado “prolongamento do intervalo QT” (que aparece no seu electrocardiograma). Efeito secundário frequente, pode afectar até 1 em cada 10 pessoas.
- Prisão de ventre acentuada, estômago inchado, febre e vómitos. Estes sintomas podem ser devidos a certas zonas dos intestinos terem ficado paralisadas. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1.000 pessoas.
- Qualquer amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia).

O seu fígado poderá estar afetado. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.

- Formação de nódos negras, sangramento, palidez ou dores de garganta persistentes e febre. Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de que o seu sangue ou medula óssea poderão estar afetados.
Os efeitos no sangue poderão ser uma diminuição no número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio para o corpo), glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções) e plaquetas (que ajudam na coagulação). Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.
- Pensamentos ou comportamento suicida. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.

Os efeitos secundários listados abaixo foram comunicados com as seguintes frequências:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Sonolência
- tremores nas mãos ou noutras partes do corpo
- tonturas
- dores de cabeça
- batimento irregular, forte ou rápido do coração
- tonturas quando se põe de pé devido à tensão arterial baixa (hipotensão ortostática)
- boca seca
- prisão de ventre
- enjoos
- transpiração excessiva
- aumento de peso
- fala arrastada ou lenta
- agressão
- congestão nasal.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- confusão
- distúrbios sexuais (diminuição do desejo sexual, problemas de ereção)
- perturbação da atenção
- perversão do paladar
- dormência ou formigueiro nos braços ou pernas
- distúrbios da coordenação
- pupilas dilatadas
- bloqueio no coração
- fadiga
- concentração baixa de sódio no sangue
- agitação
- distúrbios urinários
- sentir sede.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- excitação, ansiedade, dificuldade em dormir, pesadelos
- convulsões
- zumbido
- aumento da tensão arterial
- diarreia, vómitos
- erupção na pele, urticária, inchaço da face e língua
- dificuldade em urinar
- aumento da produção de leite materno ou fluxo de leite materno sem amamentar
- aumento da tensão no olho

- afeções de colapso
- agravamento da insuficiência cardíaca
- insuficiência da função hepática (ex. doença hepática colestática).

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- diminuição do apetite
- delírio (especialmente em doentes idosos), alucinações (especialmente em doentes com esquizofrenia),
- anormalidade no ritmo do coração, ou padrão do batimento do coração
- inchaço das glândulas salivares
- perda de cabelo
- aumento da sensibilidade à luz solar
- aumento das mamas nos homens
- febre
- perda de peso
- resultados anormais nos testes da função do fígado

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- doença do músculo do coração
- sensação de agitação interior e uma necessidade premente de estar em constante movimento
- perturbações dos nervos periféricos
- aumento agudo de pressão no olho
- formas particulares de ritmo cardíaco anormal (conhecido como *torsade de pointes*)
- inflamação alérgica dos alvéolos pulmonares e do tecido pulmonar.

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- ausência de sensação de apetite
- elevação ou diminuição dos níveis de açúcar no sangue
- paranoia
- perturbações do movimento (movimentos involuntários ou diminuição dos movimentos)
- inflamação por hipersensibilidade do músculo cardíaco
- hepatite
- afrontamentos.

Observou-se um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a tomar este tipo de medicamentos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar X

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de X

<[Saroten e nomes associados 25 mg cápsulas de liberação prolongada, Saroten e nomes associados 50 mg cápsulas de liberação prolongada]

A substância ativa é a amitriptilina.

<[Saroten e nomes associados 75 mg, comprimidos de liberação modificada]

A substância ativa é o cloridrato de amitriptilina.>

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de X e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente].

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAA}> <{mês AAA}>.

[A ser completado nacionalmente]

Folheto informativo: Informação para o doente

Saroten e nomes associados (ver anexo I) 10 mg comprimidos revestidos por película
Saroten e nomes associados (ver anexo I) 25 mg comprimidos revestidos por película
Saroten e nomes associados (ver anexo I) 50 mg comprimidos revestidos por película
Amitriptilina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é X e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar X
3. Como tomar X
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar X
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é X e para que é utilizado

X pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por antidepressivos tricíclicos.

Este medicamento é utilizado para tratar:

- Depressão em adultos (episódios depressivos major)
- Dor neuropática em adultos
- Profilaxia da dor de cabeça do tipo tensão crónica em adultos
- Profilaxia da enxaqueca em adultos
- Urinar durante o sono em crianças com 6 anos de idade ou mais, apenas quando outras causas orgânicas como a espinha bífida ou outras doenças relacionadas tenham sido excluídas e não se conseguiu uma resposta a todos os tratamentos não farmacológicos e farmacológicos, incluindo relaxantes musculares e desmopressina. Este medicamento só deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento de doentes com urinar durante o sono persistente.

2. O que precisa de saber antes de tomar X

Não tome X:

- se tem alergia à amitriptilina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se teve recentemente um ataque de coração (enfarte do miocárdio)
- se tem problemas de coração, tais como distúrbios do ritmo do coração que se observam num eletrocardiograma (ECG), bloqueio no coração, ou doença da artéria coronária
- se está a tomar medicamentos conhecidos como inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)
- se tomou IMAOs nos últimos 14 dias
- se tomou moclobemida no dia anterior
- se tem uma doença de fígado grave.

Se for tratado com X, tem de parar de tomar este medicamento e esperar 14 dias antes de iniciar tratamento com um IMAO.

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar X.

Podem ocorrer perturbações do ritmo do coração e hipotensão se receber uma dose elevada de amitriptilina. Isto também poderá ocorrer com doses habituais se tiver uma doença de coração preexistente.

Prolongamento do intervalo QT

Foi comunicado um problema de coração chamado “prolongamento do intervalo QT” (que aparece no seu eletrocardiograma, ECG) e perturbações do ritmo do coração (batimento rápido ou irregular do coração) com X. Informe o seu médico se:

- tem um ritmo lento do coração,
- tem ou teve um problema em que o seu coração não consegue bombear o sangue pelo organismo todo tão bem como deveria (uma afeção chamada insuficiência cardíaca),
- está a tomar qualquer outra medicação que possa causar problemas de coração, ou
- tem um problema que faz com que tenha um baixo nível de potássio ou magnésio ou um nível elevado de potássio no seu sangue
- tem uma cirurgia planeada, uma vez que poderá ser necessário parar o tratamento com amitriptilina antes de lhe serem administrados anestésicos. No caso de uma cirurgia aguda, o anestesista deve ser informado sobre o tratamento com amitriptilina.
- tem uma glândula tiroide excessivamente ativa ou está a a receber medicação para a tiroide.

Pensamentos de suicídio e agravamento da sua depressão

Se está deprimido pode, por vezes, ter pensamentos de se automutilar ou de se matar. Estes podem aumentar quando começar a tomar os antidepressivos, já que todos estes medicamentos demoram tempo a funcionar, geralmente cerca de duas semanas, mas por vezes mais tempo.

É muito provável que pense deste modo:

- Se teve anteriormente pensamentos sobre matar-se ou automutilar-se.
- Se for um jovem adulto. A informação de ensaios clínicos demonstrou haver um risco aumentado de comportamento suicida em jovens adultos (menos de 25 anos de idade) com perturbações do foro psiquiátrico que foram tratados com um antidepressivo.

Se tem pensamentos de automutilação ou de se matar em qualquer altura, contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.

Poderá achar útil informar um familiar ou um amigo próximo de que está deprimido e pedir-lhes que leiam este folheto. Poderá pedir-lhes para lhe dizerem se acham que a sua depressão ou ansiedade se agravou ou se estão preocupados com alterações no seu comportamento.

Episódios de mania

Alguns doentes com doença maníaco-depressiva podem entrar numa fase maníaca. Esta caracteriza-se por ideias profusas que mudam muito rapidamente, uma alegria exagerada e atividade física excessiva. Nesses casos, é importante contactar o seu médico que provavelmente mudará a sua medicação.

Informe o seu médico se tem ou teve no passado quaisquer problemas médicos, especialmente se teve

- glaucoma de ângulo estreito (perda de visão devido a uma pressão anormalmente elevada no olho)
- epilepsia, antecedentes de convulsões ou crises
- dificuldade ao urinar
- próstata aumentada
- doença da tiróide
- doença bipolar
- esquizofrenia
- doença grave do fígado

- doença grave do coração
- estenose do piloro (estreitamento da saída gástrica) e íleo paralítico (intestino bloqueado)
- diabetes, já que poderá ter de ajustar o seu medicamento antidiabético.

Se utilizar antidepressivos tais como ISRSs, o seu médico poderá considerar alterar a dose do seu medicamento (ver também secção 2 Outros medicamentos e X e secção 3).

Os idosos têm uma maior probabilidade de sofrerem certos efeitos secundários tais como tonturas ao levantar devido à baixa pressão sanguínea (ver também secção 4 Efeitos secundários possíveis).

Crianças e adolescentes

Depressão, dor neuropática, dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para estes tratamentos uma vez que a segurança e eficácia não se encontram estabelecidas neste grupo etário.

Urinar durante o sono

- Deve efetuar-se um ECG antes de se iniciar a terapêutica com amitriptilina para excluir a síndrome de QT longo
- Estes medicamentos não devem ser tomados ao mesmo tempo que um fármaco anticolinérgico (ver também secção 2 Outros medicamentos e X)
- Também podem desenvolver-se pensamentos e comportamentos suicidas durante a fase inicial do tratamento com antidepressivos para distúrbios que não a depressão; por conseguinte, devem seguir-se as mesmas precauções observadas no tratamento de doentes com depressão ao tratarem-se doentes com enurese

Outros medicamentos e X

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros medicamentos e isto, por vezes, pode causar efeitos secundários graves.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, tais como:

- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) p. ex. fenzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida ou tranilcipromina (utilizadas para tratar a depressão) ou selegilina (utilizada para tratar a doença de Parkinson). Estes não devem ser tomados ao mesmo tempo que X (ver secção 2 Não tome X)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (estes podem estar presentes em medicamentos para a tosse ou para a constipação, e em alguns anestésicos)
- medicamentos para tratar a tensão arterial alta, por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. diltiazem e verapamilo), guanetidina, betanidina, clonidina, reserpina e metildopa
- fármacos anticolinérgicos tais como certos medicamentos para tratar a doença de Parkinson e doenças gastrointestinais (p. ex. atropina, hiosciamina)
- tioridazina (utilizada para tratar a esquizofrenia)
- tramadol (para as dores)
- medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex. fluconazol, terbinafina, cetoconazol e itraconazol)
- sedativos (p. ex. barbitúricos)
- antidepressivos (p. ex. ISRSs (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina) e bupropiona)
- medicamentos para certas afeções do coração (p. ex. bloqueadores beta e antiarrítmicos)
- cimetidina (utilizada para tratar úlceras de estômago)
- metilfenidato (utilizado para tratar a PHDA)
- ritonavir (utilizado para tratar o VIH)
- contraceptivos orais
- rifampicina (para tratar infeções)
- fenitoína e carbamazepina (utilizadas para tratar a epilepsia)
- hipericão (*hypericum perforatum*) – um remédio à base de plantas utilizado para a depressão
- Medicação da tiróide.

Deve ainda informar o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente um medicamento que possa afetar o ritmo do coração, p. ex.:

- medicamentos para tratar os batimentos irregulares do coração (p. ex. quinidina e sotalol)
- astemizol e terfenadina (utilizados para tratar alergias e febre dos fenos)
- medicamentos utilizados para tratar algumas doenças mentais (p. ex. pimozida e sertindol)
- cisaprida (utilizada para tratar certos tipos de indigestão)
- halofantrina (utilizada para tratar a malária)
- metadona (utilizada para tratar a dor e para desintoxicação)
- diuréticos (p. ex. furosemida)

Se for submetido a uma operação e receber uma anestesia geral ou local, deve informar o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Igualmente, deve informar o seu dentista de que está a tomar este medicamento se receber uma anestesia local.

X com álcool

Não é aconselhável beber álcool durante o tratamento com este medicamento já que poderá aumentar o efeito sedativo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez a menos que seja claramente considerada necessária pelo seu médico e apenas após cuidadosa consideração do benefício e risco. Se tomou este medicamento durante a última parte da gravidez, o recém-nascido poderá manifestar sintomas de privação, tais como irritabilidade, aumento da tensão muscular, tremores, respiração irregular, beber pouco, chorar alto, retenção urinária e prisão de ventre.

O seu médico aconselhá-la-á se deverá começar/continuar/parar a amamentação ou parar de utilizar este medicamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar sonolência e tonturas, especialmente no início do tratamento. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas se estiver afetado.

X contém lactose

Se o seu médico o informou que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar X

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Nem todos os esquemas posológicos poderão ser conseguidos com todas as formas farmacêuticas/dosagens. Deve seleccionar-se a formulação dosagem adequada para as doses iniciais e para quaisquer incrementos posológicos subsequentes.

Depressão

Adultos

A dose inicial recomendada é de 25 mg duas vezes por dia.

Conforme a resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar gradualmente a dose para 150 mg por dia, dividida em duas doses.

Idosos (com mais de 65 anos de idade) e doentes com doença cardiovascular

A dose inicial recomendada é de 10 mg – 25 mg dia.

Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar gradualmente a dose para uma dose diária total de 100 mg, dividida em duas doses. Se receber doses no intervalo de 100 mg - 150 mg, o seu médico poderá ter de manter um seguimento mais frequente consigo.

Utilização em crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças ou adolescentes para o tratamento da depressão. Para mais informações, queira ver a secção 2.

Dor neuropática, dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca

O seu médico ajustará a medicação de acordo com os seus sintomas e a sua resposta ao tratamento.

Adultos

A dose inicial recomendada é de 10 mg - 25 mg à noite.

A dose diária recomendada é de 25 mg – 75 mg.

Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar gradualmente a dose. Se receber doses acima de 100 mg dia, o seu médico poderá necessitar de manter um seguimento mais frequente consigo. O seu médico dar-lhe-á instruções sobre se deve tomar as doses uma vez por dia ou dividi-las em duas doses.

Idosos (com mais de 65 anos de idade) e doentes com doença cardiovascular

A dose inicial recomendada é de 10 mg - 25 mg à noite.

Conforme a sua resposta ao medicamento, o seu médico poderá aumentar gradualmente a dose para 100 mg. Se receber doses acima de 75 mg por dia, o seu médico poderá ter de manter um seguimento mais frequente consigo.

Utilização em crianças e adolescentes

Este medicamento não deve ser administrado a crianças ou adolescentes para o tratamentos da dor neuropática, profilaxia da dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca. Para mais informação, queira ver a secção 2.

Urinar durante o sono

Utilização em crianças e adolescentes

As doses recomendadas em crianças:

- com menos de 6 anos de idade: ver secção 2 Não tome X
- com 6 a 10 anos de idade: 10 mg – 20 mg Neste grupo etário deve usar-se uma forma de dosagem mais adequada.
- com 11 anos de idade ou mais: 25 mg – 50 mg.

A dose deve ser gradualmente aumentada.

Tome este medicamento 1 - 1½ horas antes de deitar.

Antes de iniciar o tratamento, o seu médico efetuará um ECG do seu coração para verificar se há sinais de um batimento invulgar do coração.

O seu médico irá reavaliar o seu tratamento após 3 meses e, se necessário, efetuar um novo ECG.

Não pare o tratamento sem primeiro consultar o seu médico.

Doentes com riscos especiais

Os doentes com doenças do fígado ou pessoas que se sabe serem “fracas metabolizadoras” geralmente recebem doses mais baixas.

O seu médico poderá colher amostras de sangue para determinar o nível de amitriptilina no sangue (ver também secção 2).

Como e quando tomar X

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

<[Saroten e nomes associados 50 mg comprimidos revestidos por película]

X são comprimidos divisíveis com 3 ranhuras. A ranhura facilita a divisão do comprimido em 4 doses iguais. As partes que não são necessárias no momento podem ser conservadas no reservatório da caixa de comprimidos (por baixo do fecho de deslizar), até à administração seguinte.>

Engula os comprimidos com um pouco de água. Não os mastigue.

Duração do tratamento

Não altere a dose do medicamento nem pare de tomar o medicamento sem primeiro consultar o seu médico.

Depressão

Assim como com outros medicamentos para o tratamento da depressão, pode demorar algumas semanas antes de sentir qualquer melhoria.

Ao tratar-se a depressão, a duração do tratamento é individual e é, geralmente, de pelo menos 6 meses. A duração do tratamento é decidida pelo seu médico.

Continue a tomar este medicamento o tempo que for recomendado pelo seu médico.

A doença subjacente pode persistir durante muito tempo. Se parar o seu tratamento demasiado cedo, os seus sintomas poderão voltar.

Dor neuropática, dor de cabeça do tipo tensão crónica e profilaxia da enxaqueca

Poderá demorar algumas semanas antes de sentir qualquer melhoria na sua dor.

Fale com o seu médico sobre a duração do seu tratamento e continue a tomar este medicamento o tempo que o seu médico lhe recomendar.

Urinar durante o sono

O seu médico irá avaliar se o tratamento deve continuar para além dos 3 meses.

Se tomar mais X do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgências do hospital mais próximo. Faça isto mesmo se não houver sinais de desconforto ou de envenenamento. Leve a embalagem do medicamento consigo se for ao médico ou ao hospital.

Os sintomas de sobredosagem incluem:

- pupilas dilatadas
- batimentos rápidos ou irregulares do coração
- dificuldade em urinar
- boca e língua seca
- bloqueio dos intestinos
- convulsões
- febre
- agitação
- confusão

- alucinações
- movimentos descontrolados
- tensão arterial baixa, pulsação fraca, palidez
- dificuldade em respirar
- descoloração azul da pele
- diminuição da frequência do coração
- sonolência
- perda de consciência
- coma
- vários sintomas do coração tais como, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico, acidose metabólica, hipocalcemia.

Caso se tenha esquecido de tomar X

Tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar X

O seu médico irá decidir quando e como parar o seu tratamento para evitar quaisquer sintomas desagradáveis que possam ocorrer caso seja cessado abruptamente (p. ex. dores de cabeça, mal-estar, falta de sono e irritabilidade).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver qualquer um dos sintomas seguintes deve consultar o seu médico imediatamente:

- Ataques de visão desfocada intermitente, visão em arco-íris e dor no olho. Deve fazer um exame aos olhos imediatamente antes de poder continuar o tratamento com este medicamento. Esta afeção pode ser um sinal de glaucoma agudo. Efeito secundário muito raro, pode afectar até 1 em cada 10 000 pessoas.
- Um problema do coração chamado “prolongamento do intervalo QT” (que aparece no seu electrocardiograma). Efeito secundário frequente, pode afectar até 1 em cada 10 pessoas.
- Prisão de ventre acentuada, estômago inchado, febre e vómitos. Estes sintomas podem ser devidos a certas zonas dos intestinos terem ficado paralisadas. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1.000 pessoas.
- Qualquer amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia). O seu fígado poderá estar afetado. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.
- Formação de nódos negras, sangramento, palidez ou dores de garganta persistentes e febre. Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de que o seu sangue ou medula óssea poderão estar afetados. Os efeitos no sangue poderão ser uma diminuição no número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio para o corpo), glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções) e plaquetas (que ajudam na coagulação). Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.

- Pensamentos ou comportamento suicida. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.

Os efeitos secundários listados abaixo foram comunicados com as seguintes frequências:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Sonolência
- tremores nas mãos ou noutras partes do corpo
- tonturas
- dores de cabeça
- batimento irregular, forte ou rápido do coração
- tonturas quando se põe de pé devido à tensão arterial baixa (hipotensão ortostática)
- boca seca
- prisão de ventre
- enjoos
- transpiração excessiva
- aumento de peso
- fala arrastada ou lenta
- agressão
- congestão nasal.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- confusão
- distúrbios sexuais (diminuição do desejo sexual, problemas de ereção)
- perturbação da atenção
- perversão do paladar
- dormência ou formigueiro nos braços ou pernas
- distúrbios da coordenação
- pupilas dilatadas
- bloqueio no coração
- fadiga
- concentração baixa de sódio no sangue
- agitação
- distúrbios urinários
- sentir sede.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- excitação, ansiedade, dificuldade em dormir, pesadelos
- convulsões
- zumbido
- aumento da tensão arterial
- diarreia, vômitos
- erupção na pele, urticária, inchaço da face e língua
- dificuldade em urinar
- aumento da produção de leite materno ou fluxo de leite materno sem amamentar
- aumento da tensão no olho
- afeções de colapso
- agravamento da insuficiência cardíaca
- insuficiência da função hepática (ex. doença hepática colestática).

Raros: podem afetar até 1 em cada 1 000 pessoas

- diminuição do apetite
- delírio (especialmente em doentes idosos), alucinações (especialmente em doentes com esquizofrenia),
- anormalidade no ritmo do coração e padrão do batimento do coração
- inchaço das glândulas salivares
- perda de cabelo

- aumento da sensibilidade à luz solar
- aumento das mamas nos homens
- febre
- perda de peso
- resultados anormais nos testes da função do fígado

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- doença do músculo do coração
- sensação de agitação interior e uma necessidade premente de estar em constante movimento
- perturbações dos nervos periféricos
- aumento agudo de pressão no olho
- formas particulares de ritmo cardíaco anormal (conhecido como *torsade de pointes*)
- inflamação alérgica dos alvéolos pulmonares e do tecido pulmonar.

Desconhecido: a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis

- ausência de sensação de apetite
- elevação ou diminuição dos níveis de açúcar no sangue
- paranoia
- perturbações do movimento (movimentos involuntários ou diminuição dos movimentos)
- inflamação por hipersensibilidade do músculo cardíaco
- hepatite
- afrontamentos.

Observou-se um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a tomar este tipo de medicamentos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar X

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de X

A substância ativa é a amitriptilina.

||[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de X e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente].

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}> <{mês AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]

Folheto informativo: Informação para o doente

Saroten e nomes associados 2 ml, 50 mg solução injetável Cloridrato de amitriptilina

Leia com atenção todo este folheto antes deste medicamento lhe ser administrado, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é X e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Saroten solução injetável
3. Como lhe será administrado X
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar X
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é X e para que é utilizado

X pertence a um grupo de medicamentos conhecidos por antidepressivos tricíclicos.

X é utilizado para o tratamento hospitalar da depressão em adultos (episódios depressivos major).

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado X

Não lhe será administrado X:

- se tem alergia à amitriptilina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se teve recentemente um ataque de coração (enfarte do miocárdio).
- se tem problemas de coração, tais como distúrbios do ritmo do coração que se observam num eletrocardiograma (ECG), bloqueio no coração, ou doença da artéria coronária
- se está a tomar medicamentos conhecidos por inibidores da monoamina oxidase (IMAOs)
- se tomou IMAOs nos últimos 14 dias
- se tomou moclobemida no dia anterior
- se tem uma doença de fígado grave.

Se for tratado com X, tem de parar de tomar este medicamento e esperar 14 dias antes de iniciar tratamento com um IMAO.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado X.

Podem ocorrer perturbações do ritmo do coração e hipotensão se receber uma dose elevada de amitriptilina. Isto também poderá ocorrer com doses habituais se tiver uma doença de coração preexistente.

Prolongamento do intervalo QT

Foi comunicado um problema de coração chamado “prolongamento do intervalo QT” (que aparece no seu eletrocardiograma, ECG) e perturbações do ritmo do coração (batimento rápido ou irregular do coração) com X. Informe o seu médico se:

- tem um ritmo lento do coração,
- tem ou teve um problema em que o seu coração não consegue bombear o sangue pelo organismo todo tão bem como deveria (uma afeção chamada insuficiência cardíaca),
- está a tomar qualquer outra medicação que possa causar problemas de coração, ou
- tem um problema que faz com que tenha um baixo nível de potássio ou magnésio ou um nível elevado de potássio no seu sangue.
- tem uma cirurgia planeada, uma vez que poderá ser necessário parar o tratamento com amitriptilina antes de lhe serem administrados anestésicos. No caso de uma cirurgia aguda, o anestesista deve ser informado sobre o tratamento com amitriptilina.
- tem uma glândula tiroide excessivamente ativa ou está a a receber medicação para a tiroide

Pensamentos de suicídio e agravamento da sua depressão

Se está deprimido pode, por vezes, ter pensamentos de se automutilar ou de se matar. Estes podem aumentar quando começar a tomar os antidepressivos, já que todos estes medicamentos demoram tempo a funcionar, geralmente cerca de duas semanas, mas por vezes mais tempo.

É muito provável que pense deste modo:

- Se teve anteriormente pensamentos sobre matar-se ou automutilar-se.
- Se for um jovem adulto. A informação de ensaios clínicos demonstrou haver um risco aumentado de comportamento suicida em jovens adultos (menos de 25 anos de idade) com perturbações do foro psiquiátrico que foram tratados com um antidepressivo.

Se tem pensamentos de automutilação ou de se matar em qualquer altura, contacte o seu médico ou dirija-se a um hospital imediatamente.

Poderá achar útil informar um familiar ou um amigo próximo de que está deprimido e pedir-lhes que leiam este folheto. Poderá pedir-lhes para lhe dizerem se acham que a sua depressão ou ansiedade se agravou ou se estão preocupados com alterações no seu comportamento.

Episódios de mania

Alguns doentes com doença maníaco-depressiva podem entrar numa fase maníaca. Esta caracteriza-se por ideias profusas que mudam muito rapidamente, uma alegria exagerada e atividade física excessiva. Nesses casos, é importante contactar o seu médico que provavelmente mudará a sua medicação.

Informe o seu médico se tem ou teve no passado quaisquer problemas médicos, especialmente se teve

- glaucoma de ângulo estreito (perda de visão devido a uma pressão anormalmente elevada no olho)
- epilepsia, antecedentes de convulsões ou crises
- dificuldade ao urinar
- próstata aumentada
- doença da tiroide
- doença bipolar
- esquizofrenia
- doença grave do fígado
- doença grave do coração
- estenose do piloro (estreitamento da saída gástrica) e íleo paralítico (intestino bloqueado)
- diabetes, já que poderá ter de ajustar o seu medicamento antidiabético

Se utilizar antidepressivos tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs), o seu médico poderá considerar alterar a dose do seu medicamento (ver também secção 2 Outros medicamentos e X e secção 3).

Os idosos têm uma maior probabilidade de sofrerem certos efeitos secundários tais como tonturas ao levantar devido à baixa pressão sanguínea (ver também secção 4 Efeitos secundários possíveis).

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade para estes tratamentos uma vez que a segurança e eficácia não se encontram estabelecidas neste grupo etário.

Outros medicamentos e Saroten solução injetável

Alguns medicamentos podem afetar a ação de outros medicamentos e isto, por vezes, pode causar efeitos secundários graves.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, tais como:

- inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) p. ex. fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida ou tranilcipromina (utilizadas para tratar a depressão) ou selegilina (utilizada para tratar a doença de Parkinson). Estes não devem ser tomados ao mesmo tempo que Saroten Retard (ver secção 2 Não tome X)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (estes podem estar presentes em medicamentos para a tosse ou para a constipação, e em alguns anestésicos)
- medicamentos para tratar a tensão arterial alta, por exemplo, bloqueadores dos canais de cálcio (p. ex. diltiazem e verapamilo), guanetidina, betanidina, clonidina, reserpina e metildopa
- anticolinérgicos tais como certos medicamentos para tratar a doença de Parkinson e doenças gastrointestinais (p. ex. atropina, hiosciamina)
- tioridazina (utilizada para tratar a esquizofrenia)
- tramadol (para as dores)
- medicamentos para tratar infeções fúngicas (p. ex. fluconazol, terbinafina, cetoconazol e itraconazol)
- sedativos (p. ex. barbitúricos)
- antidepressivos (p. ex. ISRSs fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e bupropiona)
- medicamentos para certas afeções do coração (p. ex. bloqueadores beta e antiarrítmicos)
- cimetidina (utilizada para tratar úlceras de estômago)
- metilfenidato (utilizado para tratar a PHDA)
- ritonavir (utilizado para tratar o VIH)
- contracetivos orais
- rifampicina (para tratar infeções)
- fenitoína e carbamazepina (utilizadas para tratar a epilepsia)
- hipericão (*hypericum perforatum*) – um remédio à base de plantas utilizado para a depressão
- Medicação da tiróide.

Deve ainda informar o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente um medicamento que possa afetar o ritmo do coração, p. ex.:

- medicamentos para tratar os batimentos irregulares do coração (p. ex. quinidina e sotalol)
- astemizol e terfenadina (utilizados para tratar alergias e febre dos fenos)
- medicamentos utilizados para tratar algumas doenças mentais (p. ex. pimozida e sertindol)
- cisaprida (utilizada para tratar certos tipos de indigestão)
- halofantrina (utilizada para tratar a malária)
- metadona (utilizada para tratar a dor e para desintoxicação)
- diuréticos (p. ex. furosemida)

Se for submetido a uma operação e receber uma anestesia geral ou local, deve informar o seu médico de que está a tomar este medicamento.

Igualmente, deve informar o seu dentista de que está a tomar este medicamento se receber uma anestesia local.

X com álcool

Não é aconselhável beber álcool durante o tratamento com X já que poderá aumentar o efeito sedativo.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A amitriptilina não é recomendada durante a gravidez a menos que seja claramente considerada necessária pelo seu médico e apenas após cuidadosa consideração do benefício e risco. Se tomou este medicamento durante a última parte da gravidez, o recém-nascido poderá manifestar sintomas de privação, tais como irritabilidade, aumento da tensão muscular, tremores, respiração irregular, beber pouco, chorar alto, retenção urinária e prisão de ventre.

O seu médico aconselhar-lá se deverá começar/continuar/parar a amamentação ou parar de utilizar este medicamento, tendo em conta o benefício da amamentação para a sua criança e o benefício da terapêutica para si.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Este medicamento pode causar sonolência e tonturas, especialmente no início do tratamento. Não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas se estiver afetado. O álcool pode potenciar estes efeitos.

X contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como lhe será administrado X

O seu médico administrar-lhe-á Saroten solução injetável.

X pode ser adicionado a uma perfusão ou injetado num músculo grande. A solução injetável preparada com uma solução de cloreto de sódio a 0,9% tem de ser utilizada de imediato.

Têm de se evitar injeções incorretamente administradas (injeção subcutânea, paravenosa ou intra-arterial) devido ao risco de lesão considerável dos tecidos.

A posologia e duração do tratamento serão determinadas pelo seu médico com base na gravidade da sua doença e na sua resposta clínica. A solução injetável deve ser utilizada principalmente para o tratamento agudo. Após 1 - 2 semanas, devem utilizar-se as formulações orais para tratamento adicional. A duração geral do tratamento será decidida pelo médico assistente individualmente. Após a redução dos sintomas depressivos, o tratamento com amitriptilina deve ser continuado até a um máximo de 6 meses.

Fale com o seu médico se tiver a impressão que o efeito de X é demasiado forte ou fraco.

Em caso de um efeito suficiente, a dose deve ser o mais baixa possível. Se necessário, pode explorar-se o intervalo de doses disponível.

No início do tratamento, a dose deve ser gradualmente aumentada, quando o tratamento é descontinuado a mesma deve ser gradualmente reduzida.

A dose recomendada é:

Saroten solução injetável é utilizado em doentes hospitalizados, especialmente para o tratamento inicial de perturbações depressivas. Em geral, X é adicionado a uma solução para perfusão. A dose diária é, geralmente, entre 1 a 3 ampolas de 2 ml (equivalente a 50 - 150 mg de cloridrato de amitriptilina/dia). Se for necessário um aumento da dose, este deve ser efetuado gradualmente no período de 3 a 7 dias. Após cerca de 1 a 2 semanas, pode iniciar-se uma redução gradual da dose juntamente com uma mudança para as formulações orais para tratamento adicional.

A menos que de outro modo prescrito, os doentes adultos recebem 1 ampola de Saroten 2 ml (50 mg de cloridrato de amitriptilina) em 250 a 500 ml de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% durante 2 - 3 horas, como perfusão gota-a-gota, com controlo da tensão arterial e do ECG.

X também pode ser injetado num músculo grande (injeção i.m.). A menos que de outro modo prescrito, os doentes adultos receberão entre meia ampola a 2 ampolas (1 a 4 ml de solução injetável, equivalente a 25 a 100 mg de cloridrato de amitriptilina por dia) em várias injeções únicas não superior a 25 mg de cloridrato de amitriptilina.

Doentes idosos (com mais de 65 anos de idade) e doentes com doença cardiovascular

Os idosos geralmente requerem uma dose consideravelmente mais baixa e, em geral, apresentam um sucesso satisfatório do tratamento com metade da dose. As doses acima de 100 mg devem ser utilizadas com precaução e o seu médico poderá optar por segui-lo com maior regularidade.

Doentes com riscos especiais

Recomenda-se uma redução da dose em doentes enfraquecidos, doentes com compromisso cerebral ou cardíaco, assim como em doentes com má circulação, problemas respiratórios, compromisso da função hepática ou compromisso renal avançado.

Os doentes que se sabe serem “fracas metabolizadoras” geralmente recebem doses mais baixas. O seu médico poderá colher amostras de sangue para determinar o nível deste medicamento no sangue (ver também secção 2).

Utilização em crianças e adolescentes

X não deve ser administrado a crianças ou adolescentes.

Se lhe foi administrado mais X do que deveria

Contacte imediatamente o seu médico. Faça-o mesmo se não houver sinais de desconforto ou de envenenamento.

Os sintomas de sobredosagem incluem:

- pupilas dilatadas
- batimentos rápidos ou irregulares do coração
- dificuldade em urinar
- boca e língua seca
- bloqueio dos intestinos
- convulsões
- febre
- agitação
- confusão
- alucinações
- movimentos descontrolados
- tensão arterial baixa, pulsação fraca, palidez
- dificuldade em respirar
- descoloração azul da pele
- diminuição da frequência do coração
- sonolência
- perda de consciência
- coma
- vários sintomas do coração tais como, bloqueio cardíaco, insuficiência cardíaca, hipotensão, choque cardiogénico, acidose metabólica, hipocalcemia.

Caso não tenha recebido uma dose de X

Marque uma nova consulta com o seu médico para este lhe administrar a injeção.

Parar o tratamento com X

O seu médico irá decidir quando e como parar o seu tratamento para evitar quaisquer sintomas desagradáveis que possam ocorrer caso seja cessado abruptamente (p. ex. dores de cabeça, mal-estar, falta de sono e irritabilidade).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver qualquer um dos sintomas seguintes deve consultar o seu médico imediatamente:

- Ataques de visão desfocada intermitente, visão em arco-íris e dor no olho.
Deve fazer um exame aos olhos imediatamente antes de poder continuar o tratamento com este medicamento. Esta afeição pode ser um sinal de glaucoma agudo. Efeito secundário muito raro, pode afectar até 1 em cada 10 000 pessoas.
- Um problema do coração chamado “prolongamento do intervalo QT” (que aparece no seu electrocardiograma). Efeito secundário frequente, pode afectar até 1 em cada 10 pessoas.
- Prisão de ventre acentuada, estômago inchado, febre e vómitos.
Estes sintomas podem ser devidos a certas zonas dos intestinos terem ficado paralisadas. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.
- Qualquer amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos (icterícia).
O seu fígado poderá estar afetado. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1 000 pessoas.
- Formação de nódos negros, sangramento, palidez ou dores de garganta persistentes e febre.
Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de que o seu sangue ou medula óssea poderão estar afetados.
Os efeitos no sangue poderão ser uma diminuição no número de glóbulos vermelhos (que transportam o oxigénio para o corpo), glóbulos brancos (que ajudam a combater as infeções) e plaquetas (que ajudam na coagulação). Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1.000 pessoas.
- Pensamentos ou comportamento suicida. Efeito secundário raro, pode afectar até 1 em cada 1.000 pessoas.

Os efeitos secundários listados abaixo foram comunicados com as seguintes frequências:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- Sonolência
- tremores nas mãos ou noutras partes do corpo
- tonturas
- dores de cabeça
- batimento irregular, forte ou rápido do coração
- tonturas quando se põe de pé devido à tensão arterial baixa (hipotensão ortostática)
- boca seca
- prisão de ventre
- enjoos
- transpiração excessiva
- aumento de peso
- fala arrastada ou lenta
- agressão
- congestão nasal.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- confusão
- distúrbios sexuais (diminuição do desejo sexual, problemas de ereção)
- perturbação da atenção
- perversão do paladar
- dormência ou formiguelo nos braços ou pernas
- distúrbios da coordenação
- pupilas dilatadas
- bloqueio no coração
- fadiga
- concentração baixa de sódio no sangue
- agitação
- distúrbios urinários
- sentir sede.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- excitação, ansiedade, dificuldade em dormir, pesadelos
- convulsões
- zumbido
- aumento da tensão arterial
- diarreia, vômitos
- erupção na pele, urticária, inchaço da face e língua
- dificuldade em urinar
- aumento da produção de leite materno ou fluxo de leite materno sem amamentar
- aumento da tensão no olho/afeções de colapso
- agravamento da insuficiência cardíaca
- insuficiência da função hepática (ex. doença hepática colestática)

Raros: podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas

- diminuição do apetite
- delírio (especialmente em doentes idosos), alucinações (especialmente em doentes com esquizofrenia),
- anormalidade no ritmo do coração, ou no padrão do batimento do coração
- inchaço das glândulas salivares
- perda de cabelo
- aumento da sensibilidade à luz solar
- aumento das mamas nos homens
- febre
- perda de peso
- resultados anormais nas análises da função do fígado

Muito raros: podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas

- doença do músculo do coração
- sensação de agitação interior e uma necessidade premente de estar em constante movimento
- perturbações dos nervos periféricos
- aumento agudo de pressão no olho
- formas particulares de ritmo cardíaco anormal (conhecido como *torsade de pointes*)
- inflamação alérgica dos alvéolos pulmonares e do tecido pulmonar.

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- ausência de sensação de apetite
- elevação ou redução dos níveis de açúcar no sangue
- paranoia
- distúrbios do movimento (movimentos involuntários ou diminuição dos movimentos)
- inflamação de hipersensibilidade do músculo do coração
- hepatite
- afrontamentos

- reações no local de injeção

Observou-se um aumento do risco de fraturas ósseas em doentes a tomar este tipo de medicamentos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Saroten solução injetável

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na caixa de cartão e na ampola. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

[A ser completado nacionalmente]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de X

A substância ativa é o cloridrato de amitriptilina.

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de X e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{MM/AAAA}> <{mês AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]