



Z002



cloridrato de amitriptilina

Medley.

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido: contendo 25 mg ou 75 mg de cloridrato de amitriptilina, em embalagens com 20 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada **comprimido revestido** de cloridrato de amitriptilina **25 mg** contém:

cloridrato de amitriptilina 25 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(ácido esteárico, celulose microcristalina, copovidona, corante laca amarelo quinolina, corante laca amarelo crepúsculo, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, lactose monohidratada, hipromelose e macrogol).

Cada **comprimido revestido** de cloridrato de amitriptilina **75 mg** contém:

cloridrato de amitriptilina 75 mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido
(ácido esteárico, celulose microcristalina, copovidona, corante laca amarelo crepúsculo, corante laca vermelho 40, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, lactose monohidratada, hipromelose e macrogol).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- **Ação esperada do medicamento:** cloridrato de amitriptilina é um antidepressivo com propriedades sedativas.
 - **Cuidados de armazenamento:** conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C), proteger da luz e umidade.
 - **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.
 - **Gravidez e lactação:** consulte seu médico antes de tomar este medicamento durante a gravidez e amamentação. Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informe seu médico se está amamentando.
 - **Cuidados de administração:** o efeito da medicação pode demorar vários dias. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.
 - **Interrupção do tratamento:** não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.
 - **Reações adversas:** cloridrato de amitriptilina geralmente é bem tolerado. Ocasionalmente pode ocorrer taquicardia, alterações psíquicas, insônia e tremores. Se ocorrerem sensações ou sintomas anormais, deve-se consultar um médico imediatamente. Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.
- "TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."
- **Ingestão concomitante com outras substâncias:** este medicamento possui efeito sedativo e durante o seu uso deve ser evitada a ingestão de bebidas alcoólicas.

• **Contraindicações e precauções:** cloridrato de amitriptilina é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer componente do medicamento. Informar o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento. "Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas". "NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

O cloridrato de amitriptilina é potente antidepressivo com propriedades sedativas. Seu mecanismo de ação no homem não é conhecido. Não é inibidor da monoaminoxidase e não age primordialmente por estimulação do sistema nervoso central. Em amplo uso clínico, verificouse que cloridrato de amitriptilina tem sido bem tolerado. O cloridrato de amitriptilina também tem mostrado ser eficaz no tratamento da enurese em alguns casos onde a doença orgânica foi excluída. O modo de ação do cloridrato de amitriptilina na enurese não é conhecido. Entretanto, cloridrato de amitriptilina possui propriedades anticolinérgicas e os medicamentos deste grupo, como a beladona, tem sido usados no tratamento da enurese.

Química

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

Farmacologia

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

Metabolismo

Estudos no homem, após a administração da substância marcada com o C14 indicaram que a amitriptilina é rapidamente absorvida e metabolizada. A radioatividade do plasma foi praticamente desprezível, embora apreciáveis quantidades de radioatividade aparecessem na urina durante 4 a 6 horas e metade a um terço do medicamento foi excretado na urina dentro de 24 horas. A amitriptilina é metabolizada no homem, no coelho e no rato por N-desmetilação e hidroxilação em ponte. A dose inteira é virtualmente excretada como glicoronato ou sulfatos conjugados de metabólitos, aparecendo na urina pouca substância inalterada. Outras vias metabólicas podem estar envolvidas.

INDICAÇÕES

O cloridrato de amitriptilina é recomendado para:

- Tratamento de depressão.
- Enurese noturna onde a patologia orgânica foi excluída.

CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada em pacientes que mostraram prévia sensibilidade à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com inibidor da monoaminoxidase. Têm ocorrido

crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes recebendo antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase em simultaneidade. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase pela amitriptilina deve ser esperado um mínimo de quatorze dias depois do medicamento ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente, com aumento gradual na posologia até ser obtida resposta ótima. Esse medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio (vide **Uso na gravidez** em **Precauções e advertências**).

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gerais: a amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com história de convulsão, em pacientes com função hepática comprometida e, em virtude de sua ação atropínica, em pacientes com história de retenção urinária. Em glaucoma de ângulo estreito ou pressão intra-ocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo dores médias podem precipitar uma crise. A ocorrência de um caso de arritmia fatal foi relatada, dentro de 56 horas após a superdose de amitriptilina. Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes.

Hiperpirexia tem sido reportada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou com drogas neurolépticas particularmente durante o calor. O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; dirigir automóveis e outras atividades cujo risco aumenta pela diminuição do estado de alerta, devem ser evitadas.

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

Doenças Endócrinas: a estreita supervisão é requirida quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou em pacientes recebendo medicação tireoideana.

Doenças do Sistema Nervoso Central: a possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento. Os pacientes não deverão ter acesso a grande quantidades do medicamento durante o tratamento. Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. De modo análogo, na psicose maniaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem experimentar uma mudança para a fase maníaca.

Delírios paranóides, com ou sem hostilidade associada, podem

ser exacerbados. Em qualquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose de amitriptilina ou usar um tranquilizante maior, como a perfenazina, simultaneamente.

Uso em crianças: em vista da falta de experiência com o uso desta substância no tratamento da depressão na criança, não se recomenda para pacientes deprimidos abaixo de 12 anos de idade.

Uso na gravidez: não há estudo bem controlado em mulheres grávidas, portanto, ao administrar-se a droga a pacientes grávidas ou mulheres passíveis de engravidar, os possíveis benefícios devem confrontar-se contra os eventuais riscos para a mãe e filho. Portanto, só o médico pode recomendar o uso para essas pacientes.

Nutrizes: amitriptilina é detectável no leite materno. Devido ao potencial para sérias reações adversas causadas pela amitriptilina em crianças deve-se decidir quanto à descontinuidade da amamentação ou da droga.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **outras drogas antidepressivas:** a potência de cloridrato de amitriptilina é tal que, ao serem acrescentados outros medicamentos antidepressivos, geralmente não resulta qualquer benefício terapêutico adicional. Reações indesejáveis tem sido relatadas após o uso combinado de cloridrato de amitriptilina e outros antidepressivos com outros mecanismos de ação, devendo ser realizado somente com o devido reconhecimento da possibilidade da potenciação e com minuciosos conhecimentos da farmacologia desses medicamentos. Não há indícios de potenciação quando os pacientes recebendo cloridrato de amitriptilina foram mudados imediatamente para protriptilina ou vice-versa.

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

- **agentes anticolinérgicos/drogas simpatomiméticas:** quando a amitriptilina é administrada concomitantemente a agentes anticolinérgicos ou drogas simpatomiméticas, incluindo epinefrina combinada com anestésico local, são necessários supervisão próxima e cuidadoso ajuste na posologia. Pode ocorrer íleo paralítico em pacientes tomando antidepressivos tricíclicos em combinação com drogas anticolinérgicas.

- **cimetidina:** reportou-se que cimetidina reduz o metabolismo hepático de certos antidepressivos tricíclicos.

- **depressores do sistema nervoso central:** amitriptilina pode aumentar a resposta do álcool, os efeitos dos barbitúricos e de outros depressores do SNC.

É aconselhável precaução se o paciente receber concomitantemente grande dose de etclorvinol. Foi relatado delírio transitório em pacientes que foram tratados com 1 g de etclorvinol e 75-150 mg de amitriptilina.

- **dissulfiram:** foi relatado delírio com administração concomitante de amitriptilina e dissulfiram.



0022



Z00



- **terapia por eletrochoque:** a administração concomitante de amitriptilina e terapia por eletrochoque pode aumentar os danos da terapia.

Este tratamento deverá ser limitado aos pacientes para os quais seja essencial.

REAÇÕES ADVERSAS

Nota: incluídos na relação que se segue estão algumas reações adversas que não foram relacionadas com esta substância específica. Entretanto, as similaridades farmacológicas entre os antidepressivos tricíclicos requerem que, na administração da amitriptilina seja considerada cada uma dessas reações.

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

SNC e Neuromuscular: estados confusionais, distúrbio de concentração, desorientação, delírios, alucinações, excitação, ansiedade, inquietação, sonolência, insônia, pesadelos, torpor, formigamento e parestesias das extremidades, neuropatia periférica, incoordenação, ataxia, tremores, crises convulsivas, alteração dos traçados EEG, sintomas extrapiramidais incluindo movimentos involuntários anormais e discinesia tardia, disartria, zumbidos.

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

Alérgicos: exantemas, urticária, fotossensibilização, edema da face e da língua.

Hematológicos: depressão da medula óssea incluindo agranulocitose, leucopenia, eosinofilia, púrpura, trombocitopenia.

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

Endócrinos: no homem: tumefação testicular e ginecomastia; na mulher: aumento das mamas e galactorreia; aumento ou diminuição da libido, impotência, elevação ou abaixamento dos níveis da glicemia, síndrome da secreção inapropriada do HAD (hormônio antidiurético).

Outros: tontura, fraqueza, fadiga, cefaleia, aumento ou perda de peso, edema, aumento da perspiração e da frequência urinária, midríase, sonolência e alopecia.

Sintomas pela interrupção do medicamento: a cessação abrupta do tratamento após administração prolongada pode produzir náusea, cefaleia e mal-estar. A redução gradual da posologia foi relatada produzir, em duas semanas, sintomas transitórios compreendendo irritabilidade, inquietação e distúrbios do sono e dos sonhos. Esses sintomas não são

indicativos de dependência. Raros casos de mania ou hipomania foram relatados ocorrendo dentro de 2-7 dias após a interrupção da terapia crônica com os antidepressivos tricíclicos.

Na enurese: as doses de cloridrato de amitriptilina recomendadas no tratamento de enurese são baixas, se comparadas com as que se utilizam no tratamento da depressão, ainda que considerando as diferenças de idade e de peso. Não se deve exceder a dose recomendada. Consequentemente, os efeitos colaterais são ainda menos frequentes do que os observados quando se utiliza o medicamento no tratamento da depressão. Os efeitos colaterais mais comuns são:

1. Sonolência - é improvável constituir desvantagem, desde que o medicamento seja tomado ao deitar, quando, em verdade, pode ser vantajoso.

2. Efeitos anticolinérgicos - também pode ser vantajoso, pois há muito tempo são utilizados na enurese. Os únicos outros efeitos colaterais encontrados com as doses de cloridrato de amitriptilina recomendados na enurese têm sido moderada sudorese e prurido, que, porém têm ocorrido com pouca frequência.

Relação causal desconhecida: os seguintes efeitos colaterais adicionais estão sendo reportados; porém, a relação causal da terapia com amitriptilina não tem sido estabelecida. O organismo como um todo: síndrome tipo Lupus (artrite migratória, ANA positivo e fator reumatoide).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Depressão

Considerações posológicas: a posologia deve ser iniciada em nível baixo e aumentada gradualmente, notando cuidadosamente a resposta clínica e qualquer indicio de intolerância.

Posologia oral

Posologia inicial para adultos ambulatoriais: 75 mg de cloridrato de amitriptilina por dia em doses divididas geralmente é satisfatório. Se necessário, essa dose pode ser aumentada até um total de 150 mg por dia. Os aumentos são feitos, de preferência, nas doses do início da noite ou na hora de deitar. O efeito sedativo é, geralmente, manifestado rapidamente. A atividade anti-depressiva pode se manifestar dentro de três ou quatro dias ou pode levar até trinta dias para desenvolver-se adequadamente. Métodos alternativos para dar início à terapia em pacientes ambulatoriais são: inicia-se a terapia com 50 a 100 mg de cloridrato de amitriptilina de preferência à noite ou ao deitar-se; essa dose pode ser aumentada de 25 a 50 mg conforme necessário até um total de 150 mg por dia. Início de terapia com um comprimido de 75 mg preferencialmente à noite ou ao se deitar e aumentar se necessário, para dois comprimidos, ou um de manhã e um à noite.

Posologia para pacientes hospitalizados: 100 mg por dia podem ser requeridos inicialmente. Esta dose pode ser aumentada gradualmente até 200 mg por dia, se necessário. Uma pequena parte dos pacientes hospitalizados pode necessitar de até 300 mg por dia.

Posologia para adolescentes e pacientes idosos: em geral, as posologias mais baixas são recomendadas para esses pacientes, 50 mg por dia podem ser satisfatórios para os adolescentes e os pacientes idosos que

podem não tolerar doses mais altas. A dose diária requerida pode ser administrada na forma de doses divididas ou como uma única dose, de preferência à noite ou ao deitar-se.

Posologia de manutenção

A dose usual de manutenção é de 50 a 100 mg de cloridrato de amitriptilina por dia. Para terapia de manutenção, a posologia diária total pode ser administrada em uma dose única, de preferência à noite ou ao deitar-se. Quando tiver sido atingida melhora satisfatória, a posologia deve ser reduzida à quantidade menor que mantém alívio dos sintomas.

É apropriado continuar a terapia de manutenção por três meses ou mais para reduzir a possibilidade de recidiva.

Enurese Noturna

A dose de 10 mg ao deitar-se tem mostrado ser eficaz em crianças com menos de 6 anos de idade. Em crianças com mais idade, a posologia deve ser aumentada, conforme o necessário, de acordo com o peso e com a idade. As crianças de seis a dez anos de idade podem receber 10 a 20 mg de cloridrato de amitriptilina por dia. No grupo etário de 11 a 16 anos, pode ser requerida uma dose de 25 a 50 mg. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia. Nos pacientes que respondem, a tendência é de contínua e crescente melhora com o decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.

As doses de cloridrato de amitriptilina recomendadas para o tratamento da enurese são baixas, comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão, mesmo levando-se em conta as diferenças etárias e de peso. Essa dose recomendada não deve ser ultrapassada. Essa medicação deve ser mantida fora do alcance das crianças.

Níveis Plasmáticos

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

SUPERDOSE

Manifestações: as altas doses podem causar temporária confusão, distúrbios da concentração ou alucinações visuais transitórias. O excesso posológico pode causar sonolência, hipotermia, taquicardia e outras anormalidades arritmicas, tais como bloqueio de ramo, sinais ECG de distúrbios de condução, insuficiência cardíaca congestiva, midríase, distúrbios na motilidade ocular, convulsões, hipotensão grave, estupor, coma e polirradiculo-neuropatia, constipação. Outros sintomas: agitação, hiperreflexia, rigidez muscular, vômitos, hiperpirexia ou quaisquer dos sintomas enumerados sob **Reações adversas**. Todos os pacientes suspeitos de terem ingerido excesso posológico devem ser encaminhados o mais depressa possível, a um hospital. O tratamento é sintomático e de apoio. Esvazia-se o estômago o mais rápido possível mediante vômito, seguido de lavagem gástrica, ao ingressar no hospital. Após lavagem gástrica, pode ser administrado carvão ativado; 30 a 20 g de carvão ativado podem ser dados a cada 4 a 6 horas durante as primeiras 24 a 48 horas após a ingestão. Deve ser feito ECG e instituído controle da

função cardíaca se houver qualquer sinal de anormalidade. Mantenham-se permeáveis as vias aéreas, com adequada ingestão de líquidos; controlar a temperatura corpórea. Segundo referências, a administração intravenosa de 1-3 mg de salicilato de fisostigmina neutraliza os sintomas da intoxicação pelos antidepressivos tricíclicos. Pelo fato de a fisostigmina metabolizar-se rapidamente, deve-se repetir a dose deste medicamento segundo a necessidade, particularmente se após a dose inicial retornarem ou persistirem sinais de ameaça à vida tais como arritmias, convulsões e coma profundo. Devido à toxicidade da fisostigmina, não é recomendado seu uso rotineiro. Devem-se utilizar as medidas padrão para controlar o choque circulatório e a acidose metabólica. As arritmias cardíacas podem ser tratadas com neostigmina, piridostigmina ou propranolol. Se ocorrer insuficiência cardíaca, deve-se considerar o uso da digital. É aconselhável cuidadoso controle da função cardíaca por pelo menos cinco dias. Os anticonvulsivos podem ser utilizados no controle das convulsões. A amitriptilina aumenta a ação depressiva dos barbitúricos no SNC, mas não a ação anticonvulsiva. Assim sendo, recomenda-se para controle das convulsões o uso de anestésico inalável, diazepam ou paraldeído. A diálise é inoperante, dadas as baixas concentrações plasmáticas da substância. Uma vez que o excesso posológico é frequentemente deliberado, os pacientes, na fase de recuperação, podem tentar suicídio por outros meios.

Com esta classe de medicamentos tem ocorrido morte por excesso posológico deliberado ou acidental.

PACIENTES IDOSOS

Não há restrições ou precauções especiais com relação ao uso do produto em pacientes idosos.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.
Farm. Resp.: Dra. Miriam Onoda Fujisawa - CRF-SP nº 10.640
MS - 1.0181.0488

Medley.

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79
Indústria Brasileira

S.I.M.
Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br

000206322