

### **Allegato III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

Nota:

Tali informazioni sul prodotto sono il risultato della procedura di referral alla quale si riferisce questa decisione della Commissione.

Le informazioni sul prodotto possono essere successivamente aggiornate dalle autorità competenti dello Stato Membro, in collaborazione con lo Stato Membro di Riferimento, come appropriato, in accordo con le procedure di cui al Capitolo 4 del Titolo III della Direttiva 2001/83/CE

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saroten e denominazioni associate 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato  
Saroten e denominazioni associate 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato  
Saroten e denominazioni associate 75 mg, compresse a rilascio modificato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

## 3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg compresse a rilascio modificato]  
La compressa può essere divisa in 3 dosi uguali.>

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Saroten e denominazioni associate è indicato per:

- il trattamento del disturbo depressivo maggiore negli adulti
- il trattamento del dolore neuropatico negli adulti
- la profilassi della cefalea tensiva cronica (CTTH) negli adulti
- la profilassi dell'emicrania negli adulti
- il trattamento dell'enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni quando una patologia organica, inclusa la spina bifida e i disturbi correlati sono stati esclusi e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi gli antispastici e prodotti correlati con la vasopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'enuresi persistente.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Non tutti gli schemi di dosaggio sono realizzati con tutte le forme farmaceutiche/dosaggi. La formulazione/dosaggio appropriati devono essere definiti per le dosi di partenza e per gli incrementi di dose successivi.

#### Disturbo depressivo maggiore

Iniziare la somministrazione con una dose bassa e aumentarla progressivamente, prestando attenzione alla risposta clinica e agli eventuali segni di intolleranza.

#### *Adulti*

Inizialmente 50 mg al giorno, alla sera. Se necessario, la dose può essere aumentata di 25 mg o 50 mg dopo 1 settimana, fino a un massimo di 150 mg al giorno. La dose di mantenimento corrisponde alla più bassa dose efficace.

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg, compresse a rilascio modificato]

Grazie alle due linee di incisione, Saroten e denominazioni associate 75 mg può essere diviso in tre parti. La dose può quindi essere aumentata con incrementi di 25 mg di amitriptilina cloridrato.>

*Pazienti anziani di età superiore a 65 anni e pazienti con malattia cardiovascolare*

Inizialmente 25 mg alla sera.

La dose giornaliera può essere aumentata fino a 100 mg – 150 mg in base alla risposta e alla tollerabilità individuale.

Dosi giornaliere superiori a 100 mg vanno somministrate con cautela.

La dose di mantenimento corrisponde alla più bassa dose efficace.

*Popolazione pediatrica*

L'amitriptilina non dovrebbe essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dato che la sicurezza e l'efficacia a lungo termine non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

*Durata del trattamento*

L'effetto antidepressivo si manifesta in genere dopo 2 – 4 settimane. Il trattamento con antidepressivi è sintomatico e deve quindi proseguire per un periodo adeguato, in genere fino a un massimo di 6 mesi dopo la guarigione, per evitare una recidiva.

*Dolore neuropatico, profilassi della cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania negli adulti*

La dose va titolata su base individuale fino a ottenere un'analgesia adeguata, con reazioni avverse al farmaco tollerabili. In generale, va utilizzata la dose minima efficace per il tempo più breve possibile necessario per il trattamento dei sintomi.

*Adulti*

La dose iniziale dovrebbe essere di 10 mg – 25 mg la sera.

La dose raccomandata è di 25 mg – 75 mg alla sera.

Dosi superiori a 100 mg vanno somministrate con cautela.

L'effetto analgesico si osserva in genere dopo 2 – 4 settimane di somministrazione.

*Pazienti anziani di età superiore a 65 anni e pazienti con malattia cardiovascolare.*

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg – 25 mg la sera.

Dosi superiori a 75 mg vanno somministrate con cautela.

In generale, si raccomanda di iniziare il trattamento con le dosi più basse raccomandate per gli adulti. La dose può essere aumentata in base alla risposta e alla tollerabilità individuale.

*Popolazione pediatrica*

L'amitriptilina non deve essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dato che la sicurezza e l'efficacia a lungo termine non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

*Durata del trattamento*

*Dolore neuropatico*

Il trattamento è sintomatico e deve quindi proseguire per un periodo adeguato. In molti pazienti può essere necessaria una terapia di diversi anni. Si raccomandano controlli a intervalli regolari, per confermare che la continuazione della terapia rimanga adatta per il paziente.

### *Profilassi della cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania negli adulti*

Il trattamento deve proseguire per un periodo adeguato. Si raccomandano controlli a intervalli regolari, per confermare che la continuazione della terapia rimanga adatta per il paziente.

### Enuresi notturna

#### *Popolazione pediatrica*

Dosi raccomandate per:

- bambini di età compresa tra 6 e 10 anni: 10 mg – 20 mg. Per questo gruppo di pazienti deve essere utilizzata una forma di dosaggio adattata.
- bambini di età pari o superiore a 11 anni: 25 mg – 50 mg al giorno

Aumentare la dose gradualmente.

Somministrare la dose 1 ora – 1 ora e mezza prima di coricarsi.

Effettuare un ECG prima dell'inizio della terapia con amitriptilina per escludere una sindrome del QT lungo.

#### *Durata del trattamento*

La durata massima di un ciclo di trattamento non deve superare i 3 mesi.

Se sono necessari cicli ripetuti di amitriptilina, effettuare una valutazione medica ogni 3 mesi.

Al termine del trattamento, interrompere la somministrazione di amitriptilina gradualmente.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Questo medicinale può essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale alle dosi abituali.

#### *Compromissione epatica*

Si raccomanda cautela nella somministrazione e, se possibile, la determinazione dei livelli sierici.

#### *Inibitori di CYP2D6 del citocromo P450*

In base alla risposta individuale, prendere in considerazione una dose più bassa di amitriptilina in caso di aggiunta di un inibitore potente di CYP2D6 (ad es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) al trattamento con amitriptilina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Noti metabolizzatori lenti di CYP2D6 o CYP2C19*

Questi pazienti possono presentare concentrazioni plasmatiche più elevate di amitriptilina e del suo metabolita attivo nortriptilina. Prendere in considerazione una riduzione del 50% della dose iniziale raccomandata.

### Modo di somministrazione

Saroten e denominazioni associate è per uso orale.

<[Saroten e denominazioni associate. Capsule rigide a rilascio prolungato].

Le capsule devono essere deglutite con acqua.

Tuttavia, le capsule possono essere aperte e i granuli pellettati possono essere deglutiti con una bevanda fredda o ad es. yoghurt. I granuli pellettati non devono essere masticati.>

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg, compresse a rilascio modificato]

Le compresse di Saroten retard 75 mg sono compresse a rilascio ritardato divisibili, con due linee d'incisione. La linea d'incisione facilita la rottura della compressa a rilascio prolungato in 3 parti. Le parti

non utilizzate possono essere conservate nella custodia della scatola delle compresse (sotto la linguetta della chiusura) fino alla somministrazione successiva.

Le compresse devono essere deglutite con acqua, indipendentemente dai pasti.>

#### Interruzione del trattamento

Al termine del trattamento, il farmaco va sospeso gradualmente nell'arco di diverse settimane.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infarto miocardico recente. Blocco cardiaco di qualsiasi grado o disturbi del ritmo cardiaco e insufficienza coronarica.

Il trattamento concomitante con I-MAO (inibitori della monoaminossidasi) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione simultanea di amitriptilina e I-MAO può indurre una sindrome serotoninergica (una combinazione di sintomi che possono comprendere agitazione, confusione, tremore, mioclono e ipertermia).

Il trattamento con amitriptilina può iniziare 14 giorni dopo l'interruzione degli I-MAO non selettivi irreversibili e almeno un giorno dopo l'interruzione di moclobemide reversibile. Il trattamento con I-MAO può iniziare 14 giorni dopo l'interruzione di amitriptilina.

Epatopatia severa.

Nei bambini di età inferiore a 6 anni.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Con dosi elevate è probabile la comparsa di aritmie cardiache e ipotensione severa. Queste patologie possono manifestarsi anche in pazienti con cardiopatia preesistente che assumono dosi normali.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel periodo *post-marketing* sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia. Si raccomanda cautela nei pazienti con bradicardia significativa, nei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata o nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che prolungano l'intervallo QT. Gli squilibri elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) aumentano notoriamente il rischio proaritmico.

Gli anestetici somministrati durante la terapia con antidepressivi tri/tetraciclici possono aumentare il rischio di aritmie e ipotensione. Se possibile, interrompere la somministrazione di questo medicinale diversi giorni prima di un intervento chirurgico; se un intervento d'emergenza è inevitabile, l'anestesista deve essere informato del trattamento che il paziente riceve.

È richiesta molta attenzione qualora si somministri amitriptilina a pazienti ipertiroidei o a pazienti trattati con medicinali per la tiroide, perché possono manifestarsi aritmie cardiache.

I pazienti anziani sono particolarmente a rischio di ipotensione ortostatica.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi convulsivi, ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica, ipertiroidismo, sintomatologia paranoide e malattia epatica o cardiovascolare in stadio avanzato, stenosi pilorica e ileo paralitico.

Nei pazienti affetti dalla rara condizione di camera anteriore appiattita ed angolo camerulare ristretto, è possibile provocare attacchi di glaucoma acuto a causa della dilatazione della pupilla.

### Suicidio/pensieri suicidari

La depressione è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino a che non si verifichi una remissione significativa. Poiché è possibile che nelle prime settimane o più di trattamento non si osservi alcun miglioramento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino alla comparsa di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale è evidente che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

I pazienti con eventi correlati al suicidio all'anamnesi o quelli con ideazioni suicidarie di grado significativo prima dell'inizio del trattamento sono maggiormente a rischio di pensieri suicidari o tentativi di suicidio e devono essere monitorati con attenzione durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati verso placebo su medicinali antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha evidenziato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni.

La terapia farmacologica deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente all'inizio del trattamento e dopo modifiche della dose. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e i cambiamenti inusuali del comportamento, e di rivolgersi immediatamente al medico se si presentano questi sintomi.

Nei soggetti maniaco-depressivi si può osservare un passaggio alla fase maniacale; se il paziente entra in una fase maniacale, la somministrazione di amitriptilina deve essere interrotta.

Come descritto per altri psicotropici, amitriptilina può modificare la risposta all'insulina e al glucosio e richiedere una modifica della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici; inoltre, la malattia depressiva stessa può avere effetti sull'equilibrio del glucosio.

Sono stati segnalati casi di iperpiressia in caso di somministrazione di antidepressivi triciclici con anticolinergici o neurolettici, in particolare nella stagione calda.

Dopo una somministrazione prolungata, l'interruzione improvvisa della terapia può indurre sintomi di astinenza come cefalea, malessere, insonnia e irritabilità.

Amitriptilina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono SSRI (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Enuresi notturna

Effettuare un ECG prima dell'inizio della terapia con amitriptilina per escludere una sindrome del QT lungo. Per il trattamento dell'enuresi, amitriptilina non deve essere combinata con un anticolinergico.

I pensieri e i comportamenti suicidari possono manifestarsi all'inizio del trattamento con antidepressivi anche in caso di disturbi diversi dalla depressione; nel trattamento dei pazienti con enuresi devono quindi essere adottate le stesse precauzioni valide per il trattamento dei pazienti con depressione.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere paragrafo 4.2).

<[Saroten e denominazioni associate capsule rigide a rilascio prolungato]

### Eccipienti

I granuli pellettati all'interno della capsula contengono saccarosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi isomaltasi non devono assumere questo medicinale.>

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Potenziali effetti di amitriptilina su altri medicinali

#### Combinazioni controindicate

*I-MAO (non selettivi e selettivi A (moclobemide) e B (selegilina))* – rischio di “sindrome serotoninergica” (vedere paragrafo 4.3).

#### Combinazioni non raccomandate

*Simpaticomimetici*: amitriptilina può potenziare gli effetti cardiovascolari di adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (contenute, ad es. negli anestetici locali e generali e nei decongestionanti nasali).

*Bloccanti dei neuroni adrenergici*: gli antidepressivi triciclici possono contrastare l'effetto antipertensivo degli antipertensivi ad azione centrale come guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. Durante il trattamento con antidepressivi triciclici è opportuno rivalutare la terapia antipertensiva.

*Anticolinergici*: gli antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti di questi medicinali sull'occhio, sul sistema nervoso centrale, sull'intestino e sulla vescica; l'uso concomitante deve essere evitato a causa del rischio aumentato di ileo paralitico, iperpiressia ecc.

*I medicinali che prolungano l'intervallo QT*, tra cui gli antiaritmici come la chinidina, gli antistaminici astemizolo e terfenadina, alcuni antipsicotici (in particolare pimozide e sertindolo), cisapride, alofantrina e sotalolo possono aumentare la probabilità di aritmie ventricolari quando assunti insieme agli antidepressivi triciclici.

Usare cautela in caso di uso concomitante di amitriptilina e metadone a causa dei potenziali effetti additivi sull'intervallo QT e del rischio aumentato di effetti cardiovascolari gravi.

Si raccomanda cautela anche in caso di co-somministrazione di amitriptilina e diuretici che inducono ipokaliemia (ad es. furosemide)

*Tioridazina*: la co-somministrazione di amitriptilina e tioridazina (substrato di CYP2D6) deve essere evitata a causa dell'inibizione del metabolismo di tioridazina e del conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati cardiaci.

*Tramadolo*: l'uso concomitante di tramadolo (un substrato di CYP2D6) e antidepressivi triciclici (*tricyclic antidepressants*, TCA) come amitriptilina aumenta il rischio di convulsioni e sindrome serotoninergica. Inoltre, questa combinazione può inibire la trasformazione di tramadolo nel suo metabolita attivo e quindi aumentare le concentrazioni di tramadolo, con possibile tossicità da oppioidi.

*Gli antimicotici* come fluconazolo e terbinafina aumentano le concentrazioni sieriche dei triciclici e la relativa tossicità. Sono state osservate sincope e torsione di punta.

#### Combinazioni che richiedono precauzioni

*Depressori del SNC*: amitriptilina può potenziare l'effetto sedativo dell'alcol, dei barbiturici e di altri depressori del SNC.

### Potenziali effetti di altri medicinali su amitriptilina

Gli antidepressivi triciclici (TCA), amitriptilina inclusa, sono metabolizzati prevalentemente dagli isoenzimi epatici CYP2D6 e CYP2C19 del citocromo P450, che sono polimorfici nella popolazione. Altri isoenzimi coinvolti nel metabolismo di amitriptilina sono CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9.

*Inibitori di CYP2D6:* l'isoenzima CYP2D6 può essere inibito da diversi medicinali, ad es. neurolettici, inibitori della ricaptazione della serotonina, beta bloccanti e antiaritmici. Gli inibitori potenti di CYP2D6 comprendono bupropione, fluoxetina, paroxetina e chinidina. Questi medicinali possono ridurre notevolmente il metabolismo dei TCA e aumentarne notevolmente le concentrazioni plasmatiche. Considerare il monitoraggio dei livelli plasmatici dei TCA ogni volta che un TCA deve essere co-somministrato con un noto inibitore di CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose di amitriptilina (vedere paragrafo 4.2).

*Altri inibitori del citocromo P450:* cimetidina, metilfenidato e calcio-antagonisti (ad es. diltiazem e verapamil) possono aumentare i livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e potenziare la relativa tossicità. È stato osservato che gli antimicotici come fluconazolo (inibitore di CYP2C9) e terbinafina (inibitore di CYP2D6) aumentano i livelli sierici di amitriptilina e nortriptilina.

*Gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2* metabolizzano amitriptilina in misura minore. Tuttavia, fluvoxamina (un potente inibitore di CYP1A2) ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e questa combinazione va evitata. Sono possibili interazioni clinicamente rilevanti con l'uso concomitante di amitriptilina e potenti inibitori di CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir.

*Gli antidepressivi triciclici e i neurolettici* inibiscono reciprocamente il loro metabolismo; ciò può ridurre la soglia convulsiva e indurre crisi convulsive. Può essere necessario modificare la dose di questi medicinali.

*Induttori del citocromo P450:* contraccettivi orali, rifampicina, fenitoina, barbiturici, carbamazepina e iperico (*Hypericum perforatum*) possono potenziare il metabolismo degli antidepressivi triciclici, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e ridotta risposta agli antidepressivi.

*In presenza di etanolo,* le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina libera e le concentrazioni di nortriptilina erano aumentate.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per amitriptilina sono disponibili solo dati clinici limitati in termini di gravidanze esposte.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Amitriptilina non è raccomandata durante la gravidanza, salvo in caso di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio.

Durante l'uso cronico e dopo somministrazione nelle ultime settimane di gravidanza possono manifestarsi sintomi di astinenza nel neonato. Questi possono comprendere irritabilità, ipertonia, tremore, respirazione irregolare, ridotta sete e pianto forte, ed eventualmente sintomi anticolinergici (ritenzione urinaria, stitichezza).

### Allattamento

Amitriptilina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno (in quantità corrispondente allo 0,6% - 1% della dose materna). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Amitriptilina ha ridotto la percentuale di gravidanze nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili dati sugli effetti di amitriptilina sulla fertilità umana.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Amitriptilina è un medicinale sedativo.

I pazienti ai quali vengono prescritti medicinali psicotropi possono presentare disturbi dell'attenzione e della concentrazione in generale e devono essere messi in guardia dagli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Questi effetti avversi possono essere potenziati dall'assunzione concomitante di alcol.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Amitriptilina può indurre effetti indesiderati simili a quelli di altri antidepressivi triciclici. Alcuni degli effetti indesiderati riportati in basso, ad es. cefalea, tremore, disturbi dell'attenzione, stipsi e riduzione della libido possono anche essere sintomi della depressione e in genere si attenuano con il miglioramento dello stato depressivo.

Nell'elenco in basso è utilizzata la seguente convenzione:

classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA/termine preferito;

Molto comune (>1/10);

Comune (>1/100, <1/10);

Non comune (>1/1.000, <1/100);

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

Molto raro (<1/10.000);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

CSO MedDRA	Frequenza	Termine preferito
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Depressione del midollo osseo, agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Appetito ridotto.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Anoressia, aumento o diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue.
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Aggressione.
	Comune	Stato confusionale, libido diminuita, agitazione.
	Non comune	Ipomania, mania, ansia, insonnia, incubo
	Raro	Delirio (nei pazienti anziani), allucinazione (nei pazienti schizofrenici), pensieri o comportamenti suicidari*
	Non nota	Paranoia.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, tremore, capogiro, cefalea, dormiveglia, disturbi del linguaggio (disartria).
	Comune	Disturbo dell'attenzione, disgeusia, parestesia, atassia.
	Non comune	Convulsione.
	Molto raro	Acatisia, polineuropatia.
	Non nota	Disturbi extrapiramidali.
Patologie dell'occhio	Molto comune	Disturbo dell'accomodazione.
	Comune	Midriasi
	Molto raro	Glaucoma acuto.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito.

<b>CSO MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito</b>
Patologie cardiache	Molto comune	Palpitazioni, tachicardia
	Comune	Blocco atrioventricolare, blocco di branca.
	Non comune	Condizioni di collasso, peggioramento dell'insufficienza cardiaca.
	Raro	Aritmia.
	Molto raro	Cardiomiopatie, torsione di punta.
	Non nota	Ipersensibilità miocardite.
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione ortostatica.
	Non comune	Ipertensione
	Non nota	Ipertermia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Naso congestionato.
	Molto raro	Infiammazione allergica degli alveoli polmonari e dei tessuti del polmone, rispettivamente (alveolite, sindrome di Löffler).
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, stipsi, nausea.
	Non comune	Diarrea, vomito, edema della lingua.
	Raro	Ingrossamento delle ghiandole salivari, ileo paralitico.
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero.
	Non comune	Insufficienza epatica (esempio: epatopatia colestatica).
	Non nota	Epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi.
	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, edema facciale.
	Raro	Alopecia, reazione di fotosensibilizzazione.
Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione.
	Non comune	Ritenzione urinaria.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile
	Non comune	Galattorrea.
	Raro	Ginecomastia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, sensazione di sete.
	Raro	Piressia.
Esami diagnostici	Molto comune	Peso aumentato.
	Comune	Elettrocardiogramma anomalo, Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, complesso QRS dell'elettrocardiogramma prolungato, iponatremia.
	Non comune	Pressione intraoculare aumentata.
	Raro	Peso ridotto. Prove di funzionalità epatica anormali, fosfatasi alcalina ematica aumentata, transaminasi aumentate.

\*Sono stati segnalati casi di pensieri o comportamenti suicidari durante il trattamento o poco dopo la conclusione del trattamento con amitriptilina (vedere paragrafo 4.4)

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente con pazienti di età pari o superiore a 50 anni, evidenziano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti che ricevono SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

*Sintomi anticolinergici:* midriasi, tachicardia, ritenzione urinaria, secchezza delle mucose, ridotta motilità intestinale. Convulsioni. Febbre. Comparsa improvvisa di depressione del SNC. Offuscamento della coscienza con progressione verso il coma. Depressione respiratoria.

*Sintomi cardiaci:* aritmie (tachiaritmie ventricolari, torsione di punta, fibrillazione ventricolare). L'ECG mostra tipicamente prolungamento dell'intervallo PR, ampliamento del complesso QRS, prolungamento del QT, appiattimento o inversione dell'onda T, depressione del segmento ST e vari gradi di blocco cardiaco con progressione verso l'arresto cardiaco. L'ampliamento del complesso QRS è in genere ben correlato alla severità della tossicità dopo sovradosaggio acuto. Insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno. Acidosi metabolica, ipokaliemia.

**L'ingestione di 750 mg o più da parte di un adulto può determinare una tossicità severa. Gli effetti del sovradosaggio sono potenziati dall'ingestione simultanea di alcol e altri psicotropi.** Esiste una considerevole variabilità individuale di risposta al sovradosaggio. I bambini sono particolarmente sensibili alla cardiotossicità e alle convulsioni.

Durante il risveglio possono ripresentarsi confusione, agitazione, allucinazioni e atassia.

### Trattamento

1. Ricovero in ospedale (unità di terapia intensiva) se richiesto. Il trattamento è sintomatico e di supporto.
2. Valutazione e trattamento ABC (*airway, breathing and circulation*; vie aeree, respirazione e circolazione), secondo necessità. Inserimento di un accesso e.v. Stretto monitoraggio anche nei casi apparentemente non complicati.
3. Valutazione delle caratteristiche cliniche. Controllo urea ed elettroliti: ricerca di livelli bassi di potassio e monitoraggio dell'emissione di urine. Controllo dei gas nel sangue arterioso: ricerca dell'acidosi. Elettrocardiogramma: ricerca di QRS >0,16 secondi
4. Non somministrare flumazenil per invertire la tossicità delle benzodiazepine in sovradosaggi mescolati.
5. Considerare il lavaggio gastrico solo se non è trascorsa più di un'ora da un sovradosaggio potenzialmente fatale.
6. Somministrare 50 g di carbone vegetale se non è trascorsa più di un'ora dall'ingestione.
7. Se necessario, mantenere la pervietà delle vie aeree tramite intubazione. Il trattamento con respiratore è consigliato per prevenire un possibile arresto respiratorio. Monitoraggio ECG continuo della funzione cardiaca per 3 - 5 giorni. Il trattamento delle seguenti patologie sarà deciso caso per caso:
  - ampliamento degli intervalli QRS, insufficienza cardiaca e aritmie ventricolari
  - Insufficienza circolatoria
  - Ipotensione
  - Ipertermia
  - Convulsioni
  - Acidosi metabolica.
8. L'irrequietezza e le convulsioni possono essere trattate con diazepam.
9. I pazienti che manifestano segni di tossicità devono essere monitorati per almeno 12 ore.
10. Monitorare la rabdomiolisi se il paziente non è stato conscio per un tempo considerevole.
11. Dato che il sovradosaggio è di solito volontario i pazienti potrebbero tentare il suicidio con altri mezzi durante il ricovero. Con questa classe di medicinali si sono verificati decessi per sovradosaggi volontari o accidentali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi – inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine (antidepressivi triciclici)

Codice ATC: N 06 AA 09

#### Meccanismo d'azione

Amitriptilina è un antidepressivo triciclico e un analgesico, e possiede marcate proprietà anticolinergiche e sedative. Previene la ricaptazione e quindi l'inattivazione di noradrenalina e serotonina a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori monoaminici ne potenzia l'azione a livello cerebrale. Questo effetto appare associato all'attività antidepressiva.

Il meccanismo d'azione comprende anche il blocco dei canali ionici del sodio, del potassio e dei canali NMDA a livello sia centrale che spinale. È noto che gli effetti su noradrenalina, sodio e NMDA sono meccanismi coinvolti nel mantenimento del dolore neuropatico, nella profilassi della cefalea tensiva cronica e nella profilassi dell'emicrania. L'effetto analgesico di amitriptilina non è correlato alle sue proprietà antidepressive.

Gli antidepressivi triciclici possiedono affinità di vario grado per i recettori muscarinici e istaminici H1.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di amitriptilina sono state dimostrate nel trattamento delle seguenti indicazioni negli adulti:

- Disturbo depressivo maggiore
- Dolore neuropatico
- Profilassi della cefalea tensiva cronica
- Profilassi dell'emicrania

L'efficacia e la sicurezza di amitriptilina sono state dimostrate nel trattamento dell'enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 4.1).

Le dosi raccomandate sono riportate nel paragrafo 4.2. Per il trattamento della depressione sono state utilizzate dosi massime giornaliere di 200 mg e, occasionalmente, di 300 mg, in pazienti solo ospedalieri con depressione severa.

L'effetto antidepressivo e analgesico si instaura in genere dopo 2 - 4 settimane; l'azione sedativa non è ritardata.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

<[Saroten e denominazioni associate capsule rigide a rilascio prolungato]

#### *Compresse a rilascio prolungato*

Con la somministrazione orale delle compresse si raggiungono i livelli sierici massimi in circa 4 ore. ( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  ore; intervallo 1,93 – 7,98 ore). Dopo somministrazione perorale di 50 mg,  $C_{max}$  media  $= 30,95 \pm 9,61$  ng/ml; intervallo 10,85 – 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; intervallo 39,06 - 164,52 nmol/l). La biodisponibilità orale media assoluta è del 53% ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ ; intervallo 0,219 – 0,756).

#### *Capsule rigide a rilascio prolungato*

Al contrario delle curve sieriche delle compresse, che mostrano un picco iniziale distinto, le curve delle capsule aumentano lentamente fino a raggiungere una plateau, con concentrazioni più basse del picco delle

compresse.  $t_{max} = 7,1 \pm 1,9$  ore; intervallo 2,0 - 10,0 ore. Dopo somministrazione orale di 50 mg,  $C_{max}$  media  $= 21,5 \pm 9,0$  ng/ml; intervallo 13,2 - 35,8 ng/ml ( $77,5 \pm 32,4$  nmol/L)>.

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg, compressa a rilascio modificato]

Al contrario delle curve sieriche delle compresse, che mostrano un picco iniziale distinto, le curve delle compresse a rilascio modificato aumentano lentamente fino a raggiungere una plateau, con concentrazioni più basse del picco delle compresse. La massima concentrazione plasmatica è raggiunta solo dopo 1 - 5 (- 8) ore.

La biodisponibilità sistemica corrisponde al 50% dell'iniezione endovenosa.>

### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente ( $V_d$ ) $_{\beta}$  stimato dopo somministrazione endovenosa è di  $1.221 \text{ L} \pm 280 \text{ L}$ ; intervallo 769 - 1.702 L ( $16 \pm 3 \text{ L/kg}$ ).

Il legame con le proteine plasmatiche è del 95% circa.

Amitriptilina e il metabolita principale nortriptilina attraversano la barriera placentare.

Nelle donne che allattano, amitriptilina e nortriptilina sono escrete in piccola quantità nel latte materno. Il rapporto concentrazione nel latte/concentrazione plasmatica nelle donne è di circa 1:1. L'esposizione giornaliera stimata del lattante (amitriptilina + nortriptilina) è pari in media al 2% della corrispondente dose materna di amitriptilina (in mg/kg) in rapporto al peso (vedere paragrafo 4.6).

### Biotrasformazione

*In vitro*, il metabolismo di amitriptilina avviene principalmente tramite demetilazione (CYP2C19, CYP3A4) e idrossilazione (CYP2D6), seguite dalla coniugazione con acido glucuronico. Altri isoenzimi coinvolti sono CYP1A2 e CYP2C9. Il metabolismo è soggetto a polimorfismo genetico. Il principale metabolita attivo è l'amina secondaria nortriptilina.

Nortriptilina è un inibitore più potente della ricaptazione della noradrenalina che della ricaptazione della serotonina, mentre amitriptilina inibisce in uguale misura la ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Altri metaboliti, come cis- e trans-10-idrossiamitriptilina e cis- e trans-10-idrossinortriptilina hanno lo stesso profilo di nortriptilina, ma sono notevolmente più deboli. Demetilnortriptilina e amitriptilina N ossido sono presenti nel sangue solo in minima quantità, e il secondo metabolita è pressoché inattivo. Tutti i metaboliti hanno un'azione anticolinergica minore rispetto ad amitriptilina e nortriptilina. Nel plasma, la quantità di 10-idrossinortriptilina totale è dominante, ma la maggior parte dei metaboliti è presente in forma coniugata.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) $_{\beta}$  di amitriptilina dopo somministrazione perorale è di circa 25 ore ( $24,65 \pm 6,31$  ore; intervallo 16,49 - 40,36 ore). La clearance sistemica media ( $Cl_s$ ) è di  $39,24 \pm 10,18 \text{ L/h}$ , intervallo 24,53 - 53,73 L/h.

L'escrezione avviene prevalentemente con le urine. L'eliminazione renale di amitriptilina in forma immodificata è trascurabile (circa 2%).

I livelli plasmatici allo stato stazionario di amitriptilina + nortriptilina vengono raggiunti entro una settimana nella maggior parte dei pazienti, e i livelli plasmatici allo stato stazionario comprendono parti approssimativamente uguali di amitriptilina e nortriptilina nelle 24 ore dopo trattamento con compresse convenzionali 3 volte al giorno.

<[Saroten e denominazioni associate capsule rigide a rilascio prolungato]

Quando si somministrano le capsule a rilascio prolungato alla sera, la concentrazione di amitriptilina è massima a tarda notte e diminuisce durante il giorno, mentre la concentrazione di nortriptilina è costante nelle 24 ore e quindi predomina durante il giorno.

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg compresse a rilascio prolungato]

Quando si somministrano le capsule a rilascio prolungato alla sera, la concentrazione di amitriptilina è massima a tarda notte e diminuisce durante il giorno, mentre la concentrazione di nortriptilina è costante nelle 24 ore e quindi predomina durante il giorno.>

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani sono state riscontrate emivite prolungate e valori di clearance orale ( $Cl_o$ ) ridotti a causa del metabolismo ridotto.

#### *Ridotta funzione epatica*

La compromissione epatica può ridurre l'estrazione epatica, con conseguente aumento dei livelli plasmatici; in questi pazienti, il medicinale deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.2).

#### *Ridotta funzione renale*

L'insufficienza renale non ha alcun effetto sulla cinetica.

#### Polimorfismo

Il metabolismo è soggetto a polimorfismo genetico (CYP2D6 e CYP2C19) (vedere paragrafo 4.2).

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e nortriptilina variano notevolmente da un individuo all'altro e una semplice correlazione con la risposta terapeutica non è stata stabilita.

La concentrazione plasmatica terapeutica nella depressione maggiore è di circa 80 – 200 ng/ml ( $\approx$  280 – 700 nmol/l) (per amitriptilina + nortriptilina). Livelli superiori a 300 - 400 ng/ml sono associati a un aumento del rischio di disturbi della conduzione cardiaca in termini di prolungamento del complesso QRS o blocco AV.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Amitriptilina ha inibito i canali ionici responsabili della ripolarizzazione cardiaca (canali hERG) nell'intervallo micromolare superiore delle concentrazioni plasmatiche terapeutiche. Pertanto, amitriptilina può aumentare il rischio di aritmia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Il potenziale genotossico di amitriptilina è stato analizzato in vari studi *in vitro* e *in vivo*. Benché i risultati di questi studi siano in parte contraddittori, non può essere escluso in particolare il rischio d'induzione di aberrazioni cromosomiche. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine.

Negli studi sulla riproduzione non sono stati osservati effetti teratogeni nel topo, nel ratto o nel coniglio quando amitriptilina è stata somministrata per via orale a dosi di 2 - 40 mg/kg/die (fino al 13 volte la dose massima raccomandata di amitriptilina nell'uomo, pari a 150 mg/die o 3 mg/kg/die per un paziente di 50 kg). Tuttavia, i dati della letteratura suggeriscono un rischio di malformazioni e ritardo dell'ossificazione in topi, criceti, ratti e conigli a dosi 9-33 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata. È stata osservata una possibile associazione con un effetto sulla fertilità nel ratto, cioè una ridotta percentuale di gravidanze. La ragione di questo effetto sulla fertilità non è noto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto**

[Completare con i dati nazionali]

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saroten e denominazioni associate 10 mg compresse rivestite con film  
Saroten e denominazioni associate 25 mg compresse rivestite con film  
Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

## 3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

<[Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film]  
Le compresse possono essere divise in 4 dosi uguali.>

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Saroten e denominazioni associate è indicato per:

- il trattamento del disturbo depressivo maggiore negli adulti
- il trattamento del dolore neuropatico negli adulti
- la profilassi della cefalea tensiva cronica negli adulti (CTTH)
- la profilassi dell'emicrania negli adulti
- il trattamento dell'enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni quando una patologia organica, inclusa la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi antispastici e prodotti correlati con la vasopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'enuresi persistente.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Non tutti gli schemi di dosaggio sono realizzati con tutte le forme farmaceutiche/dosaggi. La formulazione/dosaggio appropriati devono essere definiti per le dosi di partenza e per gli incrementi di dose successivi.

#### Disturbo depressivo maggiore

Iniziare la somministrazione con una dose bassa e aumentarla progressivamente, prestando attenzione alla risposta clinica e agli eventuali segni di intolleranza.

#### *Adulti*

Inizialmente 25 mg 2 volte al giorno (50 mg al giorno). Se necessario, la dose può essere aumentata di 25 mg a giorni alterni, fino a un massimo di 150 mg al giorno divisi in due dosi.

La dose di mantenimento corrisponde alla più bassa dose efficace.

*Pazienti anziani di età superiore a 65 anni e pazienti con malattia cardiovascolare*

Inizialmente 10 mg – 25 mg al giorno.

La dose giornaliera può essere aumentata fino a 100 mg – 150 mg, divisi in due dosi, in base alla risposta e alla tollerabilità individuale.

Dosi superiori a 100 mg vanno somministrate con cautela.

La dose di mantenimento corrisponde alla più bassa dose efficace.

*Popolazione pediatrica*

L'amitriptilina non deve essere usata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni dato che la sicurezza e l'efficacia a lungo termine non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

*Durata del trattamento*

L'effetto antidepressivo si manifesta in genere dopo 2 – 4 settimane. Il trattamento con antidepressivi è sintomatico e deve quindi proseguire per un periodo adeguato, in genere fino a un massimo di 6 mesi dopo la guarigione, per evitare una recidiva.

*Dolore neuropatico, profilassi della cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania*

La dose va titolata su base individuale fino a ottenere un'analgesia adeguata, con reazioni avverse al farmaco tollerabili. In generale, va utilizzata la dose minima efficace per il tempo più breve possibile necessario per il trattamento dei sintomi.

*Adulti*

La dose raccomandata è di 25 mg – 75 mg al giorno, la sera. Dosi superiori a 100 mg vanno somministrate con cautela.

La dose iniziale è di 10 mg - 25 mg alla sera. Le dosi possono essere aumentate di 10 mg - 25 mg ogni 3 – 7 giorni in base alla tollerabilità.

La dose può essere assunta una volta al giorno oppure divisa in due dosi. Una dose singola superiore a 75 mg non è raccomandata.

L'effetto analgesico si osserva in genere dopo 2 – 4 settimane di somministrazione.

*Pazienti anziani di età superiore a 65 anni e pazienti con malattia cardiovascolare*

Dosi superiori a 75 mg vanno somministrate con cautela.

In generale, si raccomanda di iniziare il trattamento con le dosi più basse raccomandate per gli adulti. La dose può essere aumentata in base alla risposta e alla tollerabilità individuale.

*Popolazione pediatrica*

L'amitriptilina non dovrebbe essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni in quanto la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di questo medicinale non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

*Durata del trattamento*

*Dolore neuropatico*

Il trattamento è sintomatico e deve quindi proseguire per un periodo adeguato. In molti pazienti può essere necessaria una terapia di diversi anni. Si raccomandano controlli a intervalli regolari, per confermare che la continuazione della terapia rimanga adatta per il paziente.

### *Profilassi della cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania negli adulti*

Il trattamento deve proseguire per un periodo adeguato. Si raccomandano controlli a intervalli regolari, per confermare che la continuazione della terapia rimanga adatta per il paziente.

### Enuresi notturna

#### *Popolazione pediatrica*

Dosi raccomandate per:

- bambini di età compresa tra 6 e 10 anni: 10 mg – 20 mg Per questo gruppo di pazienti deve essere utilizzata una forma di dosaggio adattata.
- bambini di età pari o superiore a 11 anni: 25 mg – 50 mg al giorno

Aumentare la dose gradualmente.

Somministrare la dose 1 ora – 1 ora e mezza prima di coricarsi.

Effettuare un ECG prima dell'inizio della terapia con amitriptilina per escludere una sindrome del QT lungo.

#### *Durata del trattamento*

La durata massima di un ciclo di trattamento non deve superare i 3 mesi.

Se sono necessari cicli ripetuti di amitriptilina, effettuare una valutazione medica ogni 3 mesi.

Al termine del trattamento, interrompere la somministrazione di amitriptilina gradualmente.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

Questo medicinale può essere somministrato ai pazienti con insufficienza renale alle dosi abituali.

#### *Compromissione epatica*

Si raccomanda cautela nella somministrazione e, se possibile, la determinazione dei livelli sierici.

#### *Inibitori di CYP2D6 del citocromo P450*

In base alla risposta individuale, prendere in considerazione una dose più bassa di amitriptilina in caso di aggiunta di un inibitore potente di CYP2D6 (ad es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) al trattamento con amitriptilina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Noti metabolizzatori lenti di CYP2D6 o CYP2C19*

Questi pazienti possono presentare concentrazioni plasmatiche più elevate di amitriptilina e del suo metabolita attivo nortriptilina. Prendere in considerazione una riduzione del 50% della dose iniziale raccomandata.

### Modo di somministrazione

Saroten e denominazioni associate è per uso orale.

<[Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film]

Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film sono compresse divisibili, con tre linee d'incisione. La linea d'incisione facilita la rottura della compressa in 4 parti (12.5 mg/parte). Le parti non utilizzate possono essere conservate nella custodia della scatola delle compresse (sotto la linguetta della chiusura) fino alla somministrazione successiva. >

Le compresse devono essere deglutite con acqua.

### Interruzione del trattamento

Al termine del trattamento, il farmaco va sospeso gradualmente nell'arco di diverse settimane.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infarto miocardico recente. Blocco cardiaco di qualsiasi grado o disturbi del ritmo cardiaco e insufficienza coronarica.

Il trattamento concomitante con I-MAO (inibitori della monoaminossidasi) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione simultanea di amitriptilina e I-MAO può indurre una sindrome serotoninergica (una combinazione di sintomi che possono comprendere agitazione, confusione, tremore, mioclono e ipertermia).

Il trattamento con amitriptilina può iniziare 14 giorni dopo l'interruzione degli I-MAO non selettivi irreversibili e almeno un giorno dopo l'interruzione di moclobemide reversibile. Il trattamento con I-MAO può iniziare 14 giorni dopo l'interruzione di amitriptilina.

Epatopatia severa.

Nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Con dosi elevate è probabile la comparsa di aritmie cardiache e ipotensione severa. Queste patologie possono manifestarsi anche in pazienti con cardiopatia preesistente che assumono dosi normali.

#### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel periodo *post-marketing* sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia. Si raccomanda cautela nei pazienti con bradicardia significativa, nei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata o nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che prolungano l'intervallo QT. Gli squilibri elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) aumentano notoriamente il rischio proaritmico.

Gli anestetici somministrati durante la terapia con antidepressivi tri/tetraciclici possono aumentare il rischio di aritmie e ipotensione. Se possibile, interrompere la somministrazione di questo medicinale diversi giorni prima di un intervento chirurgico; se un intervento d'emergenza è inevitabile, l'anestesista deve essere informato del trattamento che il paziente riceve.

È richiesta molta attenzione qualora si somministri amitriptilina a pazienti ipertiroidei o a pazienti trattati con medicinali per la tiroide, perché possono manifestarsi aritmie cardiache.

I pazienti anziani sono particolarmente a rischio di ipotensione ortostatica.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi convulsivi, ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica, ipertiroidismo, sintomatologia paranoide e malattia epatica o cardiovascolare in stadio avanzato, stenosi pilorica e ileo paralitico.

Nei pazienti affetti dalla rara condizione di camera anteriore appiattita ed angolo camerulare ristretto, è possibile provocare attacchi di glaucoma acuto a causa della dilatazione della pupilla.

### Suicidio/pensieri suicidari

La depressione è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino a che non si verifichi una remissione significativa. Poiché è possibile che nelle prime settimane o più di trattamento non si osservi alcun miglioramento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino alla comparsa di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale è evidente che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

I pazienti con eventi correlati al suicidio all'anamnesi o quelli con ideazioni suicidarie di grado significativo prima dell'inizio del trattamento sono maggiormente a rischio di pensieri suicidari o tentativi di suicidio e devono essere monitorati con attenzione durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati verso placebo su medicinali antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha evidenziato un aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni.

La terapia farmacologica deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente all'inizio del trattamento e dopo modifiche della dose. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e i cambiamenti inusuali del comportamento, e di rivolgersi immediatamente al medico se si presentano questi sintomi.

Nei soggetti maniaco-depressivi si può osservare un passaggio alla fase maniacale; se il paziente entra in una fase maniacale, la somministrazione di amitriptilina deve essere interrotta.

Come descritto per altri psicotropici, amitriptilina può modificare la risposta all'insulina e al glucosio e richiedere una modifica della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici; inoltre, la malattia depressiva stessa può avere effetti sull'equilibrio del glucosio.

Sono stati segnalati casi di iperpiressia in caso di somministrazione di antidepressivi triciclici con anticolinergici o neurolettici, in particolare nella stagione calda.

Dopo una somministrazione prolungata, l'interruzione improvvisa della terapia può indurre sintomi di astinenza come cefalea, malessere, insonnia e irritabilità.

Amitriptilina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono SSRI (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

### Enuresi notturna

Effettuare un ECG prima dell'inizio della terapia con amitriptilina per escludere una sindrome del QT lungo. Per il trattamento dell'enuresi, amitriptilina non deve essere combinata con un anticolinergico.

I pensieri e i comportamenti suicidari possono manifestarsi all'inizio del trattamento con antidepressivi anche in caso di disturbi diversi dalla depressione; nel trattamento dei pazienti con enuresi devono quindi essere adottate le stesse precauzioni valide per il trattamento dei pazienti con depressione.

### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere paragrafo 4.2).

### Eccipienti

Le compresse contengono lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Potenziali effetti di amitriptilina su altri medicinali

#### Combinazioni controindicate

*I-MAO (non selettivi e selettivi A (moclobemide) e B (selegilina))* – rischio di “sindrome serotoninergica” (vedere paragrafo 4.3).

#### Combinazioni non raccomandate

*Simpaticomimetici*: amitriptilina può potenziare gli effetti cardiovascolari di adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (contenute, ad es. negli anestetici locali e generali e nei decongestionanti nasali).

*Bloccanti dei neuroni adrenergici*: gli antidepressivi triciclici possono contrastare l'effetto antipertensivo degli antipertensivi ad azione centrale come guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. Durante il trattamento con antidepressivi triciclici è opportuno rivalutare la terapia antipertensiva.

*Anticolinergici*: gli antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti di questi medicinali sull'occhio, sul sistema nervoso centrale, sull'intestino e sulla vescica; l'uso concomitante deve essere evitato a causa del rischio aumentato di ileo paralitico, iperpiressia ecc.

*I medicinali che prolungano l'intervallo QT*, tra cui gli antiaritmici come la chinidina, gli antistaminici astemizolo e terfenadina, alcuni antipsicotici (in particolare pimozide e sertindolo), cisapride, alofantrina e sotalolo possono aumentare la probabilità di aritmie ventricolari quando assunti insieme agli antidepressivi triciclici.

Usare cautela in caso di uso concomitante di amitriptilina e metadone a causa dei potenziali effetti additivi sull'intervallo QT e del rischio aumentato di effetti cardiovascolari gravi.

Si raccomanda cautela anche in caso di co-somministrazione di amitriptilina e diuretici che inducono ipokaliemia (ad es. furosemide)

*Tioridazina*: la co-somministrazione di amitriptilina e tioridazina (substrato di CYP2D6) deve essere evitata a causa dell'inibizione del metabolismo di tioridazina e del conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati cardiaci.

*Tramadolo*: l'uso concomitante di tramadolo (un substrato di CYP2D6) e antidepressivi triciclici (*tricyclic antidepressants*, TCA) come amitriptilina aumenta il rischio di convulsioni e sindrome serotoninergica. Inoltre, questa combinazione può inibire la trasformazione di tramadolo nel suo metabolita attivo e quindi aumentare le concentrazioni di tramadolo, con possibile tossicità da oppioidi.

*Gli antimicotici* come fluconazolo e terbinafina aumentano le concentrazioni sieriche dei triciclici e la relativa tossicità. Sono state osservate sincope e torsione di punta.

#### Combinazioni che richiedono precauzioni

*Depressori del SNC*: amitriptilina può potenziare l'effetto sedativo dell'alcol, dei barbiturici e di altri depressori del SNC.

### Potenziali effetti di altri medicinali su amitriptilina

Gli antidepressivi triciclici (TCA), amitriptilina inclusa, sono metabolizzati prevalentemente dagli isoenzimi epatici CYP2D6 e CYP2C19 del citocromo P450, che sono polimorfici nella popolazione. Altri isoenzimi coinvolti nel metabolismo di amitriptilina sono CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9.

*Inibitori di CYP2D6:* l'isoenzima CYP2D6 può essere inibito da diversi medicinali, ad es. neurolettici, inibitori della ricaptazione della serotonina, beta bloccanti e antiaritmici. Gli inibitori potenti di CYP2D6 comprendono bupropione, fluoxetina, paroxetina e chinidina. Questi medicinali possono ridurre notevolmente il metabolismo dei TCA e aumentarne notevolmente le concentrazioni plasmatiche. Considerare il monitoraggio dei livelli plasmatici dei TCA ogni volta che un TCA deve essere co-somministrato con un noto inibitore di CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose di amitriptilina (vedere paragrafo 4.2).

*Altri inibitori del citocromo P450:* cimetidina, metilfenidato e calcio-antagonisti (ad es. diltiazem e verapamil) possono aumentare i livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e potenziare la relativa tossicità. È stato osservato che gli antimicotici come fluconazolo (inibitore di CYP2C9) e terbinafina (inibitore di CYP2D6) aumentano i livelli sierici di amitriptilina e nortriptilina.

*Gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2* metabolizzano amitriptilina in misura minore. Tuttavia, fluvoxamina (un potente inibitore di CYP1A2) ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e questa combinazione va evitata. Sono possibili interazioni clinicamente rilevanti con l'uso concomitante di amitriptilina e potenti inibitori di CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir.

*Gli antidepressivi triciclici e i neurolettici* inibiscono reciprocamente il loro metabolismo; ciò può ridurre la soglia convulsiva e indurre crisi convulsive. Può essere necessario modificare la dose di questi medicinali.

*Induttori del citocromo P450:* contraccettivi orali, rifampicina, fenitoina, barbiturici, carbamazepina e iperico (*Hypericum perforatum*) possono potenziare il metabolismo degli antidepressivi triciclici, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e ridotta risposta agli antidepressivi.

*In presenza di etanolo,* le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina libera e le concentrazioni di nortriptilina erano aumentate.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per amitriptilina sono disponibili solo dati clinici limitati in termini di gravidanze esposte.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Amitriptilina non è raccomandata durante la gravidanza, salvo in caso di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio.

Durante l'uso cronico e dopo somministrazione nelle ultime settimane di gravidanza possono manifestarsi sintomi di astinenza nel neonato. Questi possono comprendere irritabilità, ipertonia, tremore, respirazione irregolare, ridotta sete e pianto forte, ed eventualmente sintomi anticolinergici (ritenzione urinaria, stitichezza).

### Allattamento

Amitriptilina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno (in quantità corrispondente allo 0,6% - 1% della dose materna). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Amitriptilina ha ridotto la percentuale di gravidanze nel ratto (vedere paragrafo 5.3).

Non sono disponibili dati sugli effetti di amitriptilina sulla fertilità umana.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Amitriptilina è un medicinale sedativo.

I pazienti ai quali vengono prescritti medicinali psicotropi possono presentare disturbi dell'attenzione e della concentrazione in generale e devono essere messi in guardia dagli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Questi effetti avversi possono essere potenziati dall'assunzione concomitante di alcol.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Amitriptilina può indurre effetti indesiderati simili a quelli di altri antidepressivi triciclici. Alcuni degli effetti indesiderati riportati in basso, ad es. cefalea, tremore, disturbi dell'attenzione, stipsi e riduzione della libido possono anche essere sintomi della depressione e in genere si attenuano con il miglioramento dello stato depressivo.

Nell'elenco in basso è utilizzata la seguente convenzione:

classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA/termine preferito;

Molto comune (>1/10);

Comune (>1/100, <1/10);

Non comune (>1/1.000, <1/100);

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

Molto raro (<1/10.000);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

CSO MedDRA	Frequenza	Termine preferito
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Depressione del midollo osseo, agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Appetito ridotto.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Anoressia, aumento o diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue.
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Aggressione.
	Comune	Stato confusionale, libido diminuita, agitazione.
	Non comune	Ipomania, mania, ansia, insonnia, incubo.
	Raro	Delirio (nei pazienti anziani), allucinazione (nei pazienti schizofrenici), pensieri o comportamenti suicidari*.
	Non nota	Paranoia.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, tremore, capogiro, cefalea, dormiveglia, disturbi del linguaggio (disartria).
	Comune	Disturbo dell'attenzione, disgeusia, parestesia, atassia.
	Non comune	Convulsione.
	Molto raro	Acatisia, polineuropatia.
	Non nota	Disturbi extrapiramidali.
Patologie dell'occhio	Molto comune	Disturbo dell'accomodazione.
	Comune	Midriasi.
	Molto raro	Glaucoma acuto.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito.

<b>CSO MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito</b>
Patologie cardiache	Molto comune	Palpitazioni, tachicardia.
	Comune	Blocco atrioventricolare, blocco di branca.
	Non comune	Condizioni di collasso, peggioramento dell'insufficienza cardiaca.
	Raro	Aritmia.
	Molto raro	Cardiomiopatie, torsione di punta.
	Non nota	Ipersensibilità miocardite.
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione ortostatica.
	Non comune	Ipertensione.
	Non nota	Ipertermia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Naso congestionato
	Molto raro	Infiammazione allergica degli alveoli polmonari e dei tessuti del polmone, rispettivamente (alveolite, sindrome di Löffler).
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, stipsi, nausea.
	Non comune	Diarrea, vomito, edema della lingua.
	Raro	Ingrossamento delle ghiandole salivari, ileo paralitico.
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero.
	Non comune	Insufficienza epatica (esempio: epatopatia colestatica)
	Non nota	Epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi.
	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, edema facciale.
	Raro	Alopecia, reazione di fotosensibilizzazione.
Patologie renali e urinarie	Comune	disturbi della minzione.
	Non comune	Ritenzione urinaria.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile.
	Non comune	Galattorrea.
	Raro	Ginecomastia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, sensazione di sete.
	Raro	Piressia.
Esami diagnostici	Molto comune	Peso aumentato.
	Comune	Elettrocardiogramma anomalo, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, complesso QRS dell'elettrocardiogramma prolungato, iponatremia.
	Non comune	Pressione intraoculare aumentata.
	Raro	Peso ridotto. Prove di funzionalità epatica anormali, fosfatasi alcalina ematica aumentata, transaminasi aumentate.

\*Sono stati segnalati casi di pensieri o comportamenti suicidari durante il trattamento o poco dopo la conclusione del trattamento con amitriptilina (vedere paragrafo 4.4)

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente con pazienti di età pari o superiore a 50 anni, evidenziano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti che ricevono SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

*Sintomi anticolinergici:* midriasi, tachicardia, ritenzione urinaria, secchezza delle mucose, ridotta motilità intestinale. Convulsioni. Febbre. Comparsa improvvisa di depressione del SNC. Offuscamento della coscienza con progressione verso il coma. Depressione respiratoria.

*Sintomi cardiaci:* aritmie (tachiaritmie ventricolari, torsione di punta, fibrillazione ventricolare). L'ECG mostra tipicamente prolungamento dell'intervallo PR, ampliamento del complesso QRS, prolungamento del QT, appiattimento o inversione dell'onda T, depressione del segmento ST e vari gradi di blocco cardiaco con progressione verso l'arresto cardiaco. L'ampliamento del complesso QRS è in genere ben correlato alla severità della tossicità dopo sovradosaggio acuto. Insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno. Acidosi metabolica, ipokaliemia.

**L'ingestione di 750 mg o più da parte di un adulto può determinare una tossicità severa. Gli effetti del sovradosaggio sono potenziati dall'ingestione simultanea di alcol e altri psicotropi.** Esiste una considerevole variabilità individuale di risposta al sovradosaggio. I bambini sono particolarmente sensibili alla cardiotossicità e alle convulsioni.

Durante il risveglio possono ripresentarsi confusione, agitazione, allucinazioni e atassia.

### Trattamento

1. Ricovero in ospedale (unità di terapia intensiva) se richiesto. Il trattamento è sintomatico e di supporto.
2. Valutazione e trattamento ABC (*airway, breathing and circulation*; vie aeree, respirazione e circolazione), secondo necessità. Inserimento di un accesso e.v. Stretto monitoraggio anche nei casi apparentemente non complicati.
3. Valutazione delle caratteristiche cliniche. Controllo urea ed elettroliti: ricerca di livelli bassi di potassio e monitoraggio dell'emissione di urine. Controllo dei gas nel sangue arterioso: ricerca dell'acidosi. Elettrocardiogramma: ricerca di QRS >0,16 secondi
4. Non somministrare flumazenil per invertire la tossicità delle benzodiazepine in sovradosaggi di medicinali mescolati.
5. Considerare il lavaggio gastrico solo se non è trascorsa più di un'ora da un sovradosaggio potenzialmente fatale.
6. Somministrare 50 g di carbone vegetale se non è trascorsa più di un'ora dall'ingestione.
7. Se necessario, mantenere la pervietà delle vie aeree tramite intubazione. Il trattamento con respiratore è consigliato per prevenire un possibile arresto respiratorio. Monitoraggio ECG continuo della funzione cardiaca per 3 - 5 giorni. Il trattamento delle seguenti patologie sarà deciso caso per caso:
  - ampliamento degli intervalli QRS, insufficienza cardiaca e aritmie ventricolari
  - Insufficienza circolatoria
  - Ipotensione
  - Ipertermia
  - Convulsioni
  - Acidosi metabolica
8. L'irrequietezza e le convulsioni possono essere trattate con diazepam.
9. I pazienti che manifestano segni di tossicità devono essere monitorati per almeno 12 ore.
10. Monitorare la rhabdmiolisi se il paziente non è stato conscio per un tempo considerevole.
11. Dato che il sovradosaggio è di solito volontario i pazienti potrebbero tentare il suicidio con altri mezzi durante il ricovero. Con questa classe di medicinali si sono verificate morti per sovradosaggi volontari o accidentali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi – inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine (antidepressivi triciclici)

Codice ATC: N 06 AA 09

#### Meccanismo d'azione

Amitriptilina è un antidepressivo triciclico e un analgesico, e possiede marcate proprietà anticolinergiche e sedative. Previene la ricaptazione e quindi l'inattivazione di noradrenalina e serotonina a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori monoaminici ne potenzia l'azione a livello cerebrale. Questo effetto appare associato all'attività antidepressiva.

Il meccanismo d'azione comprende anche il blocco dei canali ionici del sodio, del potassio e dei canali NMDA a livello sia centrale che spinale. È noto che gli effetti su noradrenalina, sodio e NMDA sono meccanismi coinvolti nel mantenimento del dolore neuropatico, nella profilassi della cefalea tensiva cronica e nella profilassi dell'emicrania. L'effetto analgesico di amitriptilina non è correlato alle sue proprietà antidepressive.

Gli antidepressivi triciclici possiedono affinità di vario grado per i recettori muscarinici e istaminici H1.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di amitriptilina sono state dimostrate nel trattamento delle seguenti indicazioni negli adulti:

- Disturbo depressivo maggiore
- Dolore neuropatico
- Profilassi della cefalea tensiva cronica
- Profilassi dell'emicrania

L'efficacia e la sicurezza di amitriptilina sono state dimostrate nel trattamento dell'enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni (vedere paragrafo 4.1).

Le dosi raccomandate sono riportate nel paragrafo 4.2. Per il trattamento della depressione sono state utilizzate dosi massime giornaliere di 200 mg e, occasionalmente, di 300 mg, in pazienti ospedalieri con depressione severa.

L'effetto antidepressivo e analgesico si instaura in genere dopo 2 - 4 settimane; l'azione sedativa non è ritardata.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

##### *Compresse rivestite con film*

<[Saroten e denominazioni associate 10 mg compresse rivestite con film, Saroten e denominazioni associate 25 mg compresse rivestite con film]

Con la somministrazione orale delle compresse si raggiungono i livelli sierici massimi in circa 4 ore. ( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  ore; intervallo 1,93 – 7,98 ore). Dopo somministrazione perorale di 50 mg,  $C_{max}$  media  $= 30,95 \pm 9,61$  ng/ml; intervallo 10,85 – 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; intervallo 39,06 – 164,52 nmol/l). La biodisponibilità orale media assoluta è del 53% ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ ; intervallo 0,219 – 0,756).>

<[Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film]

Dopo somministrazione orale, l'amitriptilina è assorbita lentamente ma completamente. A causa del passaggio gastrointestinale spesso ritardato, si raggiungono le massime concentrazioni plasmatiche dopo 1 - 5 (- 8) ore.

La biodisponibilità sistemica corrisponde al 50% dell'iniezione endovenosa.>

### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente ( $V_d$ ) $_{\beta}$  stimato dopo somministrazione endovenosa è di 1.221 L  $\pm$  280 L; intervallo 769 - 1.702 L (16  $\pm$  3 L/kg).

Il legame con le proteine plasmatiche è del 95% circa.

Amitriptilina e il metabolita principale nortriptilina attraversano la barriera placentare.

Nelle donne che allattano, amitriptilina e nortriptilina sono escrete in piccola quantità nel latte materno. Il rapporto concentrazione nel latte/concentrazione plasmatica nelle donne è di circa 1:1. L'esposizione giornaliera stimata del lattante (amitriptilina + nortriptilina) è pari in media al 2% della corrispondente dose materna di amitriptilina (in mg/kg) in rapporto al peso (vedere paragrafo 4.6).

### Biotrasformazione

*In vitro*, il metabolismo di amitriptilina avviene principalmente tramite demetilazione (CYP2C19, CYP3A4) e idrossilazione (CYP2D6), seguite dalla coniugazione con acido glucuronico. Altri isoenzimi coinvolti sono CYP1A2 e CYP2C9. Il metabolismo è soggetto a polimorfismo genetico. Il principale metabolita attivo è l'amina secondaria nortriptilina.

Nortriptilina è un inibitore più potente della ricaptazione della noradrenalina che della ricaptazione della serotonina, mentre amitriptilina inibisce in uguale misura la ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Altri metaboliti, come cis- e trans-10-idrossiamitriptilina e cis- e trans-10-idrossinortriptilina hanno lo stesso profilo di nortriptilina, ma sono notevolmente più deboli. Demetilnortriptilina e amitriptilina N ossido sono presenti nel sangue solo in minima quantità, e il secondo metabolita è pressoché inattivo. Tutti i metaboliti hanno un'azione anticolinergica minore rispetto ad amitriptilina e nortriptilina. Nel plasma, la quantità di 10-idrossinortriptilina totale è dominante, ma la maggior parte dei metaboliti è presente in forma coniugata.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$   $\beta$ ) di amitriptilina dopo somministrazione perorale è di circa 25 ore (24,65  $\pm$  6,31 ore; intervallo 16,49 - 40,36 ore). La clearance sistemica media ( $Cl_s$ ) è di 39,24  $\pm$  10,18 L/h, intervallo 24,53 - 53,73 L/h.

L'escrezione avviene prevalentemente con le urine. L'eliminazione renale di amitriptilina in forma immodificata è trascurabile (circa 2%).

I livelli plasmatici allo stato stazionario di amitriptilina + nortriptilina vengono raggiunti entro una settimana nella maggior parte dei pazienti, e i livelli plasmatici allo stato stazionario comprendono parti approssimativamente uguali di amitriptilina e nortriptilina nelle 24 ore dopo trattamento con compresse convenzionali 3 volte al giorno.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti anziani sono state riscontrate emivite prolungate e valori di clearance orale ( $Cl_o$ ) ridotti a causa del metabolismo ridotto.

#### *Ridotta funzione epatica*

La compromissione epatica può ridurre l'estrazione epatica, con conseguente aumento dei livelli plasmatici; in questi pazienti, il medicinale deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.2).

### *Ridotta funzione renale*

L'insufficienza renale non ha alcun effetto sulla cinetica.

### Polimorfismo

Il metabolismo è soggetto a polimorfismo genetico (CYP2D6 e CYP2C19) (vedere paragrafo 4.2).

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e nortriptilina variano notevolmente da un individuo all'altro e una semplice correlazione con la risposta terapeutica non è stata stabilita.

La concentrazione plasmatica terapeutica nella depressione maggiore è di circa 80 – 200 ng/ml ( $\approx$  280 – 700 nmol/l) (per amitriptilina + nortriptilina). Livelli superiori a 300 - 400 ng/ml sono associati a un aumento del rischio di disturbi della conduzione cardiaca in termini di prolungamento del complesso QRS o blocco AV.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Amitriptilina ha inibito i canali ionici responsabili della ripolarizzazione cardiaca (canali hERG) nell'intervallo micromolare superiore delle concentrazioni plasmatiche terapeutiche. Pertanto, amitriptilina può aumentare il rischio di aritmia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Il potenziale genotossico di amitriptilina è stato analizzato in vari studi *in vitro* e *in vivo*. Benché i risultati di questi studi siano in parte contraddittori, non può essere escluso in particolare il rischio d'induzione di aberrazioni cromosomiche. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine.

Negli studi sulla riproduzione non sono stati osservati effetti teratogeni nel topo, nel ratto o nel coniglio quando amitriptilina è stata somministrata per via orale a dosi di 2 - 40 mg/kg/die (fino al 13 volte la dose massima raccomandata di amitriptilina nell'uomo, pari a 150 mg/die o 3 mg/kg/die per un paziente di 50 kg). Tuttavia, i dati della letteratura suggeriscono un rischio di malformazioni e ritardo dell'ossificazione in topi, criceti, ratti e conigli a dosi 9-33 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata. È stata osservata una possibile associazione con un effetto sulla fertilità nel ratto, cioè una ridotta percentuale di gravidanze. La ragione di questo effetto sulla fertilità non è noto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

**6.5 Natura e contenuto del contenitore <e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto>**

[Completare con i dati nazionali]

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento <e la manipolazione>**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Saroten e denominazioni associate 2 ml, 50 mg soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[Completare con i dati nazionali]

## 3. FORMA FARMACEUTICA

[Completare con i dati nazionali]

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

X è indicato per il trattamento ospedaliero del disturbo depressivo maggiore negli adulti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Trattamento iniziale

Iniziare la somministrazione con una dose bassa e aumentarla progressivamente, prestando attenzione alla risposta clinica e agli eventuali segni di intolleranza.

Saroten soluzione iniettabile è usato nei pazienti ricoverati in ospedale soprattutto per il trattamento iniziale dei disturbi depressivi.

#### *Infusione endovenosa*

In genere, X viene aggiunto a una soluzione per infusione. La dose giornaliera è normalmente compresa tra 1 e 3 fiale da 2 ml (equivalenti a 50 - 150 mg di amitriptilina cloridrato/die, equivalenti a 44,2 - 132,6 mg di amitriptilina/die).

Salvo diversa prescrizione, gli adulti ricevono le dosi giornaliere in 250 - 500 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% per 2 - 3 ore tramite infusione con gocciolamento, sotto controllo della pressione arteriosa e dell'ECG.

#### *Somministrazione intramuscolare*

X può anche essere iniettato in un grande muscolo (iniezione i.m.). Salvo diversa prescrizione, gli adulti ricevono da mezza fiala a 2 fiale (1 - 4 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 25 - 100 mg di amitriptilina cloridrato al giorno) in diverse iniezioni singole da 25 mg al massimo di amitriptilina cloridrato.

#### *Aumento della dose*

Se necessario, aumentare la dose gradualmente nell'arco di 3 - 7 giorni.

Non superare una dose massima giornaliera di 150 mg di amitriptilina somministrata tramite iniezione/infusione.

#### *Prosecuzione del trattamento con la formulazione orale*

Dopo circa 1 - 2 settimane è possibile ridurre gradualmente la dose e passare alla formulazione orale per la prosecuzione del trattamento. Da questo momento in poi vanno seguiti lo schema di dosaggio e la durata di trattamento validi per la formulazione orale.

#### *Popolazioni speciali*

Per i pazienti deboli, i pazienti con compromissione cerebrale o cardiaca e i pazienti con disturbi della circolazione, problemi respiratori, compromissione epatica o compromissione renale avanzata si raccomanda una riduzione della dose.

#### *Compromissione epatica*

Si raccomanda cautela nella somministrazione e, se possibile, la determinazione dei livelli sierici.

#### *Pazienti anziani di età superiore a 65 anni:*

Gli anziani richiedono spesso una dose notevolmente inferiore e mostrano frequentemente una risposta soddisfacente al trattamento con una dose giornaliera dimezzata. Dosi superiori a 100 mg vanno somministrate con cautela.

#### *Popolazione pediatrica*

L'amitriptilina non dovrebbe essere utilizzata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4).

#### *Inibitori di CYP2D6 del citocromo P450*

In base alla risposta individuale, prendere in considerazione una dose più bassa di amitriptilina in caso di aggiunta di un inibitore potente di CYP2D6 (ad es. bupropione, chinidina, fluoxetina, paroxetina) al trattamento con amitriptilina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Noti metabolizzatori lenti di CYP2D6 o CYP2C19*

Questi pazienti possono presentare concentrazioni plasmatiche più elevate di amitriptilina e del suo metabolita attivo nortriptilina. Prendere in considerazione una riduzione del 50% della dose iniziale raccomandata.

#### Modo di somministrazione

X può essere usato come infusione con gocciolamento o iniezione intramuscolare. La soluzione per infusione preparata con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% deve essere usata immediatamente.

La somministrazione va iniziata a dosi basse da aumentare gradualmente, prestando attenzione alla risposta clinica e agli eventuali segni di intolleranza.

Le tecniche d'iniezione non indicate (sottocutanea, paravenosa o intrarteriosa) devono essere evitate, perché comportano il rischio di notevole danno ai tessuti.

#### Durata del trattamento

La soluzione iniettabile va usata soprattutto per il trattamento acuto. Dopo 1 – 2 settimane, per la prosecuzione del trattamento vanno utilizzate le formulazioni orali. L'effetto antidepressivo di solito si stabilisce in 2-4 settimane; l'azione sedativa non viene ritardata.

Il trattamento con antidepressivi è sintomatico e deve quindi proseguire per un periodo adeguato, in genere fino a un massimo di 6 mesi dopo la guarigione, per evitare una recidiva.

#### Interruzione del trattamento

Al termine del trattamento, il farmaco va sospeso gradualmente, nell'arco di diverse settimane.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infarto miocardico recente. Blocco cardiaco di qualsiasi grado o disturbi del ritmo cardiaco e insufficienza coronarica.

Il trattamento concomitante con I-MAO (inibitori della monoaminossidasi) è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione simultanea di amitriptilina e I-MAO può indurre una sindrome serotoninergica (una combinazione di sintomi che possono comprendere agitazione, confusione, tremore, mioclono e ipertermia).

Come altri antidepressivi triciclici, amitriptilina non deve essere somministrata ai pazienti trattati con inibitori delle monoaminossidasi (I-MAO). Il trattamento con amitriptilina può iniziare 14 giorni dopo l'interruzione degli I-MAO non selettivi irreversibili e almeno un giorno dopo l'interruzione di moclobemide reversibile. Il trattamento con I-MAO può iniziare 14 giorni dopo l'interruzione di amitriptilina.

Epatopatia severa.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Con dosi elevate è probabile la comparsa di aritmie cardiache e ipotensione severa. Queste patologie possono manifestarsi anche in pazienti con cardiopatia preesistente che assumono dosi normali.

##### Prolungamento dell'intervallo QT

Nel periodo *post-marketing* sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia. Si raccomanda cautela nei pazienti con bradicardia significativa, nei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata o nei pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che prolungano l'intervallo QT. Gli squilibri elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) aumentano notoriamente il rischio proaritmico.

Gli anestetici somministrati durante la terapia con antidepressivi tri/tetraciclici possono aumentare il rischio di aritmie e ipotensione. Se possibile, interrompere la somministrazione di questo medicinale diversi giorni prima di un intervento chirurgico; se un intervento d'emergenza è inevitabile, l'anestesista deve essere informato del trattamento che il paziente riceve.

È richiesta molta attenzione qualora si somministri amitriptilina a pazienti ipertiroidei o a pazienti trattati con medicinali per la tiroide, perché possono manifestarsi aritmie cardiache.

I pazienti anziani sono particolarmente a rischio di ipotensione ortostatica.

Questo medicinale deve essere usato con cautela nei pazienti con disturbi convulsivi, ritenzione urinaria, ipertrofia prostatica, ipertiroidismo, sintomatologia paranoide e malattia epatica o cardiovascolare in stadio avanzato, stenosi pilorica e ileo paralitico.

Nei pazienti affetti dalla rara condizione di camera anteriore appiattita ed angolo camerulare ristretto, è possibile provocare attacchi di glaucoma acuto a causa della dilatazione della pupilla.

##### Suicidio/pensieri suicidari

La depressione è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Il rischio persiste fino a che non si verifichi una remissione significativa. Poiché è possibile che nelle prime settimane o più di trattamento non si osservi alcun miglioramento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino alla comparsa di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale è evidente che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

I pazienti con eventi correlati al suicidio all'anamnesi o quelli con ideazioni suicidarie di grado significativo prima dell'inizio del trattamento sono maggiormente a rischio di pensieri suicidari o tentativi di suicidio e devono essere monitorati con attenzione durante il trattamento. Una meta-analisi di studi clinici controllati verso placebo su medicinali antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha evidenziato un

aumento del rischio di comportamento suicidario con gli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni.

La terapia farmacologica deve essere accompagnata da una stretta supervisione dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente all'inizio del trattamento e dopo modifiche della dose. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere informati della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico, comportamento o pensiero suicidario e i cambiamenti inusuali del comportamento, e di rivolgersi immediatamente al medico se si presentano questi sintomi.

Nei soggetti maniaco-depressivi si può osservare un passaggio alla fase maniacale; se il paziente entra in una fase maniacale, la somministrazione di amitriptilina deve essere interrotta.

Come descritto per altri psicotropici, amitriptilina può modificare la risposta all'insulina e al glucosio e richiedere una modifica della terapia antidiabetica nei pazienti diabetici; inoltre, la malattia depressiva stessa può avere effetti sull'equilibrio del glucosio.

Sono stati segnalati casi di iperpiressia in caso di somministrazione di antidepressivi triciclici con anticolinergici o neurolettici, in particolare nella stagione calda.

Dopo una somministrazione prolungata, l'interruzione improvvisa della terapia può indurre sintomi di astinenza come cefalea, malessere, insonnia e irritabilità.

Amitriptilina deve essere usata con cautela nei pazienti che ricevono SSRI (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

X contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

#### Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati di sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti riguardanti la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale (vedere paragrafo 4.2).

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Potenziali effetti di amitriptilina su altri medicinali**

##### Combinazioni controindicate

*I-MAO (non selettivi e selettivi A (moclobemide) e B (selegilina))* - rischio di "sindrome serotoninergica" (vedere paragrafo 4.3).

##### Combinazioni non raccomandate

*Simpaticomimetici*: amitriptilina può potenziare gli effetti cardiovascolari di adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (contenute, ad es. negli anestetici locali e generali e nei decongestionanti nasali).

*Bloccanti dei neuroni adrenergici*: gli antidepressivi triciclici possono contrastare l'effetto antipertensivo degli antipertensivi ad azione centrale come guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. Durante il trattamento con antidepressivi triciclici è opportuno rivalutare la terapia antipertensiva.

*Anticolinergici*: gli antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti di questi medicinali sull'occhio, sul sistema nervoso centrale, sull'intestino e sulla vescica; l'uso concomitante deve essere evitato a causa del rischio aumentato di ileo paralitico, iperpiressia ecc.

*I medicinali che prolungano l'intervallo QT*, tra cui gli antiaritmici come la chinidina, gli antistaminici astemizolo e terfenadina, alcuni antipsicotici (in particolare pimozide e sertindolo), cisapride, alofantrina e

sotalolo possono aumentare la probabilità di aritmie ventricolari quando assunti insieme agli antidepressivi triciclici.

Usare cautela in caso di uso concomitante di amitriptilina e metadone a causa dei potenziali effetti additivi sull'intervallo QT e del rischio aumentato di effetti cardiovascolari gravi.

Si raccomanda cautela anche in caso di co-somministrazione di amitriptilina e diuretici che inducono ipokaliemia (ad es. furosemide)

*Tioridazina*: la co-somministrazione di amitriptilina e tioridazina (substrato di CYP2D6) deve essere evitata a causa dell'inibizione del metabolismo di tioridazina e del conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati cardiaci.

*Tramadolo*: l'uso concomitante di tramadolo (un substrato di CYP2D6) e antidepressivi triciclici (*tricyclic antidepressants*, TCA) come amitriptilina aumenta il rischio di convulsioni e sindrome serotoninergica. Inoltre, questa combinazione può inibire la trasformazione di tramadolo nel suo metabolita attivo e quindi aumentare le concentrazioni di tramadolo, con possibile tossicità da oppioidi.

*Gli antimicotici* come fluconazolo e terbinafina aumentano le concentrazioni sieriche dei triciclici e la relativa tossicità. Sono state osservate sincope e torsione di punta.

#### Combinazioni che richiedono precauzioni

*Depressori del SNC*: amitriptilina può potenziare l'effetto sedativo dell'alcol, dei barbiturici e di altri depressori del SNC.

#### **Potenziali effetti di altri medicinali su amitriptilina**

Gli antidepressivi triciclici (TCA), amitriptilina inclusa, sono metabolizzati prevalentemente dagli isoenzimi epatici CYP2D6 e CYP2C19 del citocromo P450, che sono polimorfici nella popolazione. Altri isoenzimi coinvolti nel metabolismo di amitriptilina sono CYP3A4, CYP1A2 e CYP2C9.

*Inibitori di CYP2D6*: l'isoenzima CYP2D6 può essere inibito da diversi medicinali, ad es. neurolettici, inibitori della ricaptazione della serotonina, beta bloccanti e antiaritmici. Gli inibitori potenti di CYP2D6 comprendono bupropione, fluoxetina, paroxetina e chinidina. Questi medicinali possono ridurre notevolmente il metabolismo dei TCA e aumentarne notevolmente le concentrazioni plasmatiche. Considerare il monitoraggio dei livelli plasmatici dei TCA ogni volta che un TCA deve essere co-somministrato con un noto inibitore di CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose di amitriptilina (vedere paragrafo 4.2).

*Altri inibitori del citocromo P450*: cimetidina, metilfenidato e calcio-antagonisti (ad es. diltiazem e verapamil) possono aumentare i livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e potenziare la relativa tossicità. È stato osservato che gli antimicotici come fluconazolo (inibitore di CYP2C9) e terbinafina (inibitore di CYP2D6) aumentano i livelli sierici di amitriptilina e nortriptilina.

*Gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2* metabolizzano amitriptilina in misura minore. Tuttavia, fluvoxamina (un potente inibitore di CYP1A2) ha aumentato le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e questa combinazione va evitata. Sono possibili interazioni clinicamente rilevanti con l'uso concomitante di amitriptilina e potenti inibitori di CYP3A4, come ketoconazolo, itraconazolo e ritonavir.

*Gli antidepressivi triciclici e i neurolettici* inibiscono reciprocamente il loro metabolismo; ciò può ridurre la soglia convulsiva e indurre crisi convulsive. Può essere necessario modificare la dose di questi medicinali.

*Induttori del citocromo P450*: contraccettivi orali, rifampicina, fenitoina, barbiturici, carbamazepina e iperico (*Hypericum perforatum*) possono potenziare il metabolismo degli antidepressivi triciclici, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e ridotta risposta agli antidepressivi.

*In presenza di etanolo*, le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina libera e le concentrazioni di nortriptilina erano aumentate.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Per amitriptilina sono disponibili solo dati clinici limitati in termini di gravidanze esposte.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Amitriptilina non è raccomandata durante la gravidanza, salvo in caso di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio.

Durante l'uso cronico e dopo somministrazione nelle ultime settimane di gravidanza possono manifestarsi sintomi di astinenza nel neonato. Questi possono comprendere irritabilità, ipertonia, tremore, respirazione irregolare, ridotta sete e pianto forte, ed eventualmente sintomi anticolinergici (ritenzione urinaria, stitichezza).

### Allattamento

Amitriptilina e i suoi metaboliti sono escreti nel latte materno (in quantità corrispondente allo 0,6% - 1% della dose materna). Il rischio per i lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Amitriptilina ha ridotto la percentuale di gravidanze nel ratto (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati sugli effetti di amitriptilina sulla fertilità umana.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Amitriptilina è un medicinale sedativo.

I pazienti ai quali vengono prescritti medicinali psicotropi possono presentare disturbi dell'attenzione e della concentrazione in generale e devono essere messi in guardia dagli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Questi effetti avversi possono essere potenziati dall'assunzione concomitante di alcol.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Amitriptilina può indurre effetti indesiderati simili a quelli di altri antidepressivi triciclici. Alcuni degli effetti indesiderati riportati in basso, ad es. cefalea, tremore, disturbi dell'attenzione, stipsi e riduzione della libido possono anche essere sintomi della depressione e in genere si attenuano con il miglioramento dello stato depressivo.

Nell'elenco in basso è utilizzata la seguente convenzione:

classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA/termine preferito

Molto comune (>1/10);

Comune (>1/100, <1/10);

Non comune (>1/1.000, <1/100);

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

Molto raro (<1/10.000);

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

<b>CSO MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Depressione del midollo osseo, agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Appetito ridotto.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Anoressia, aumento o diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue.
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Aggressione.
	Comune	Stato confusionale, libido diminuita, agitazione.
	Non comune	Ipomania, mania, ansia, insonnia, incubo.
	Raro	Delirio (nei pazienti anziani), allucinazione (nei pazienti schizofrenici), pensieri o comportamenti suicidari*.
	Non nota	Paranoia.
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, tremore, capogiro, cefalea, dormiveglia, disturbi del linguaggio (disartria).
	Comune	Disturbo dell'attenzione, disgeusia, parestesia, atassia.
	Non comune	Convulsione.
	Molto raro	Acatisia, polineuropatia.
	Non nota	Disturbi extrapiramidali.
Patologie dell'occhio	Molto comune	Disturbo dell'accomodazione.
	Comune	Midriasi
	Molto raro	Glaucoma acuto.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito.
Patologie cardiache	Molto comune	Palpitazioni, tachicardia.
	Comune	Blocco atrioventricolare, blocco di branca.
	Non comune	Condizioni di collasso, peggioramento dell'insufficienza cardiaca.
	Raro	Aritmia.
	Molto raro	Cardiomiopatie, torsione di punta.
	Non nota	Ipersensibilità miocardite.
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione ortostatica.
	Non comune	Ipertensione.
	Non nota	Ipertermia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Naso congestionato.
	Molto raro	Infiammazione allergica degli alveoli polmonari e dei tessuti del polmone, rispettivamente (alveolite, sindrome di Löffler).
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, stipsi, nausea.
	Non comune	Diarrea, vomito, edema della lingua.
	Raro	Ingrossamento delle ghiandole salivari, ileo paralitico.
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero.
	Non comune	Insufficienza epatica (esempio: epatopatia colestatica).
	Non nota	Epatite.

<b>CSO MedDRA</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Termine preferito</b>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi.
	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, edema facciale.
	Raro	Alopecia, reazione di fotosensibilizzazione.
Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione.
	Non comune	Ritenzione urinaria.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile.
	Non comune	Galattorrea.
	Raro	Ginecomastia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, sensazione di sete.
	Raro	Piressia.
Esami diagnostici	Molto comune	Peso aumentato.
	Comune	Elettrocardiogramma anomalo, Intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, complesso QRS dell'elettrocardiogramma prolungato, iponatremia.
	Non comune	Pressione intraoculare aumentata.
	Raro	Peso ridotto. Prove di funzionalità epatica anormali, fosfatasi alcalina ematica aumentata, transaminasi aumentate.

\*Sono stati segnalati casi di pensieri o comportamenti suicidari durante il trattamento o poco dopo la conclusione del trattamento con amitriptilina (vedere paragrafo 4.4)

Gli studi epidemiologici, condotti principalmente con pazienti di età pari o superiore a 50 anni, evidenziano un aumento del rischio di fratture ossee nei pazienti che ricevono SSRI e TCA. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

*Sintomi anticolinergici:* midriasi, tachicardia, ritenzione urinaria, secchezza delle mucose, ridotta motilità intestinale. Convulsioni, febbre. Comparsa improvvisa di depressione del SNC. Offuscamento della coscienza con progressione verso il coma. Depressione respiratoria.

*Sintomi cardiaci:* aritmie (tachiaritmie ventricolari, torsione di punta, fibrillazione ventricolare). L'ECG mostra tipicamente prolungamento dell'intervallo PR, ampliamento del complesso QRS, prolungamento del QT, appiattimento o inversione dell'onda T, depressione del segmento ST e vari gradi di blocco cardiaco con progressione verso l'arresto cardiaco. L'ampliamento del complesso QRS è in genere ben correlato alla severità della tossicità dopo sovradosaggio acuto. Insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno. Acidosi metabolica, ipokaliemia.

### **Gli effetti del sovradosaggio sono potenziati dall'ingestione simultanea di alcol e altri psicotropici.**

Esiste una considerevole variabilità individuale di risposta al sovradosaggio. I bambini sono particolarmente sensibili alla cardiotossicità e alle convulsioni.

Durante il risveglio possono ripresentarsi confusione, agitazione, allucinazioni e atassia.

### Trattamento

1. Ricovero in ospedale (unità di terapia intensiva) se richiesto. Il trattamento è sintomatico e di supporto.
2. Valutazione e trattamento ABC (*airway, breathing and circulation*; vie aeree, respirazione e circolazione), secondo necessità. Inserimento di un accesso e.v. Stretto monitoraggio anche nei casi apparentemente non complicati.
3. Valutazione delle caratteristiche cliniche. Controllo urea ed elettroliti: ricerca di livelli bassi di potassio e monitoraggio dell'emissione di urine. Controllo dei gas nel sangue arterioso: ricerca dell'acidosi. Elettrocardiogramma: ricerca di QRS >0,16 secondi
4. Non somministrare flumazenil per invertire la tossicità delle benzodiazepine in sovradosaggi mescolati.
5. Se necessario, mantenere la pervietà delle vie aeree tramite intubazione. Il trattamento con respiratore è consigliato per prevenire un possibile arresto respiratorio. Monitoraggio ECG continuo della funzione cardiaca per 3 - 5 giorni. Il trattamento delle seguenti patologie sarà deciso caso per caso:
  - ampliamento degli intervalli QRS, insufficienza cardiaca e aritmie ventricolari
  - Insufficienza circolatoria
  - Ipotensione
  - Ipertermia
  - Convulsioni
  - Acidosi metabolica
6. L'irrequietezza e le convulsioni possono essere trattate con diazepam.
7. I pazienti che manifestano segni di tossicità devono essere monitorati per almeno 12 ore.
8. Monitorare la rhabdmiolisi se il paziente non è stato conscio per un tempo considerevole.
9. Dato che il sovradosaggio è di solito volontario i pazienti potrebbero tentare il suicidio con altri mezzi durante il ricovero. Decessi per sovradosaggi volontari o accidentali si sono verificate con questa classe di medicinali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

#### Categoria farmacoterapeutica

Antidepressivi - inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine (antidepressivi triciclici)  
Codice ATC: N 06 AA 09

#### Meccanismo d'azione

Amitriptilina è un antidepressivo triciclico e un analgesico, e possiede marcate proprietà anticolinergiche e sedative. Previene la ricaptazione e quindi l'inattivazione di noradrenalina e serotonina a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori monoaminici ne potenzia l'azione a livello cerebrale. Questo effetto appare associato all'attività antidepressiva.

Gli antidepressivi triciclici possiedono affinità di vario grado per i recettori muscarinici e istaminici H1.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di amitriptilina (sotto forma di soluzione iniettabile) sono state dimostrate per l'indicazione disturbo depressivo maggiore.

L'effetto antidepressivo si instaura in genere dopo -2 - 4 settimane; l'azione sedativa non è ritardata.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Poiché con la somministrazione endovenosa si evita il metabolismo di primo passaggio epatico, il medicinale raggiunge molto rapidamente e completamente le concentrazioni plasmatiche massime, che sono seguite da un rapido declino bifasico; questo rispecchia l'instaurarsi di un equilibrio di distribuzione tra tessuti e compartimenti periferici e centrali.

### Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente ( $V_d$ ) $_{\beta}$  stimato dopo somministrazione endovenosa è di  $1.221 \pm 280$  l; intervallo 769 - 1.702 l ( $16 \pm 3$  l/kg).

Il legame con le proteine plasmatiche è del 95% circa.

Amitriptilina e il metabolita principale nortriptilina attraversano la barriera placentare,

Nelle donne che allattano, amitriptilina e nortriptilina sono escrete in piccola quantità nel latte materno. Il rapporto concentrazione nel latte/concentrazione sierica nelle donne è di circa 1:1. L'esposizione giornaliera stimata del lattante (amitriptilina + nortriptilina) è pari in media al 2% della corrispondente dose materna di amitriptilina (in mg/kg) in rapporto al peso (vedere paragrafo 4.6).

### Biotrasformazione

*In vitro*, il metabolismo di amitriptilina avviene principalmente tramite demetilazione (CYP2C19, CYP3A) e idrossilazione (CYP2D6), seguite dalla coniugazione con acido glucuronico. Altri isoenzimi coinvolti sono CYP1A2 e CYP2C9. Il metabolismo è soggetto a polimorfismo genetico. Il principale metabolita attivo è l'amina secondaria nortriptilina.

Nortriptilina è un inibitore più potente della ricaptazione della noradrenalina che della ricaptazione della serotonina, mentre amitriptilina inibisce in uguale misura la ricaptazione di noradrenalina e serotonina. Altri metaboliti, come cis- e trans-10-idrossiamitriptilina e cis- e trans-10-idrossinortriptilina hanno lo stesso profilo di nortriptilina, ma sono molto meno potenti. Demetilnortriptilina e amitriptilina N ossido sono presenti nel sangue solo in minima quantità, e il secondo metabolita è pressoché inattivo. Tutti i metaboliti hanno un'attività anticolinergica minore rispetto ad amitriptilina e nortriptilina. Nel plasma, la quantità di 10-idrossinortriptilina totale è dominante, ma la maggior parte dei metaboliti è presente in forma coniugata.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione dal plasma dopo somministrazione e.v. di 40 – 60 mg di amitriptilina cloridrato è stata di 10,1 – 27,8 h e con 15 mg è stata di 15,5 – 19,5 h. Nei soggetti anziani l'emivita è prolungata.

La clearance sistemica media ( $Cl_s$ ) è di  $51,5 \pm 13,8$  l/h, intervallo 25,6 – 71,8 l/h.

L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) $_{\beta}$  di amitriptilina dopo somministrazione perorale è di circa 25 ore ( $24,65 \pm 6,31$  ore; intervallo 16,49 - 40,36 ore). La clearance sistemica media ( $Cl_s$ ) è di  $39,24 \pm 10,18$  l/h, intervallo 24,53 - 53,73 l/h.

L'escrezione avviene prevalentemente con le urine. L'eliminazione renale di amitriptilina in forma immodificata è trascurabile (circa 2%).

I livelli plasmatici allo stato stazionario di amitriptilina + nortriptilina vengono raggiunti entro una settimana nella maggior parte dei pazienti, e i livelli plasmatici allo stato stazionario comprendono parti approssimativamente uguali di amitriptilina e nortriptilina nelle 24 ore dopo trattamento con compresse convenzionali 3 volte al giorno.

### Pazienti anziani

Nei pazienti anziani sono state riscontrate emivite prolungate a causa del metabolismo ridotto.

### Ridotta funzione epatica

La compromissione epatica può ridurre l'estrazione epatica, con conseguente aumento dei livelli plasmatici; in questi pazienti, il medicinale deve essere somministrato con cautela (vedere paragrafo 4.2).

### Ridotta funzione renale

L'insufficienza renale non ha alcun effetto sulla cinetica.

### Polimorfismo

Il metabolismo è soggetto a polimorfismo genetico (CYP2D6 e CYP2C19) (vedere paragrafo 4.2).

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

Le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina e nortriptilina variano notevolmente da un individuo all'altro e una semplice correlazione con la risposta terapeutica non è stata stabilita.

La concentrazione plasmatica terapeutica nella depressione maggiore è di circa 80 – 200 ng/ml ( $\approx$  280 – 700 nmol/l) (per amitriptilina + nortriptilina). Livelli superiori a 300 - 400 ng/ml sono associati a un aumento del rischio di disturbi della conduzione cardiaca in termini di prolungamento del complesso QRS o blocco AV.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Amitriptilina ha inibito i canali ionici responsabili della ripolarizzazione cardiaca (canali hERG) nell'intervallo micromolare superiore delle concentrazioni plasmatiche terapeutiche. Pertanto, amitriptilina può aumentare il rischio di aritmia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Il potenziale genotossico di amitriptilina è stato analizzato in vari studi *in vitro* e *in vivo*. Benché i risultati di questi studi siano in parte contraddittori, non può essere escluso in particolare il rischio d'induzione di aberrazioni cromosomiche. Non sono stati condotti studi di cancerogenesi a lungo termine.

Negli studi sulla riproduzione non sono stati osservati effetti teratogeni nel topo, nel ratto o nel coniglio quando amitriptilina è stata somministrata per via orale a dosi di 2 - 40 mg/kg/die (fino al 13 volte la dose massima raccomandata di amitriptilina nell'uomo, pari a 150 mg/die o 3 mg/kg/die per un paziente di 50 kg). Tuttavia, i dati della letteratura suggeriscono un rischio di malformazioni e ritardo dell'ossificazione in topi, criceti, ratti e conigli a dosi 9-33 volte superiori rispetto alla dose massima raccomandata. Il motivo dell'effetto sulla fertilità non è conosciuto.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

[Completare con i dati nazionali]

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

[Completare con i dati nazionali]

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

[Completare con i dati nazionali]

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

[Completare con i dati nazionali]

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

[Completare con i dati nazionali]

## **ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

Scatola/Etichetta

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

<[Saroten e denominazioni associate 10 mg compresse rivestite con film; Saroten e denominazioni associate 25 mg compresse rivestite con film; Saroten e denominazioni associate 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato; Saroten e denominazioni associate 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato; Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film]  
Amitriptilina>

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg, compresse a rilascio modificato, Saroten e denominazioni associate 2 ml, 50 mg soluzione iniettabile]  
Amitriptilina cloridrato>

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

[Completare con i dati nazionali]

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

[Completare con i dati nazionali]

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

[Completare con i dati nazionali]

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

[Completare con i dati nazionali]

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

[Completare con i dati nazionali]

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Completare con i dati nazionali]

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

[Completare con i dati nazionali]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Non pertinente.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI**

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

< [Saroten e denominazioni associate 10 mg compresse rivestite con film; Saroten e denominazioni associate 25 mg compresse rivestite con film; Saroten e denominazioni associate 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato; Saroten e denominazioni associate 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato; Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film]

Amitriptilina>

< [Saroten e denominazioni associate 75 mg, compressa a rilascio modificato]

Amitriptilina cloridrato>

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**FIALA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

Amitriptilina cloridrato

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Soluzione per infusione e.v. e iniezione i.m.

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2 ml

**6. ALTRO**

**FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Saroten e denominazioni associate (vedere Allegato I) 25 mg capsule rigide a rilascio prolungato**  
Amitriptilina

**Saroten e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg capsule rigide a rilascio prolungato**  
Amitriptilina

**Saroten e denominazioni associate (vedere Allegato I) 75 mg compressa a rilascio modificato**  
Amitriptilina cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è X e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere X
3. Come prendere X
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare X
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è X e a cosa serve

X appartiene a un gruppo di medicinali denominati antidepressivi tricyclici.

Questo medicinale è usato per trattare:

- La depressione negli adulti (episodi depressivi maggiori)
- Il dolore neuropatico negli adulti
- La profilassi della cefalea tensiva cronica negli adulti
- La profilassi dell'emicrania negli adulti
- La perdita involontaria di urine durante la notte nei bambini di età pari o superiore a 6 anni solo quando cause organiche, come la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi rilassanti muscolari e desmopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'enuresi persistente.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

##### Non prenda X

- se è allergico all'amitriptilina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se recentemente ha avuto un attacco di cuore (infarto miocardico)
- se ha problemi al cuore, come disturbi del ritmo cardiaco evidenti all'elettrocardiogramma (ECG), blocco cardiaco o malattia delle arterie coronarie
- se sta assumendo medicinali conosciuti come inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)

- se ha assunto I-MAO negli ultimi 14 giorni
- se ha assunto moclobemide il giorno precedente
- se ha una grave malattia del fegato.

Se è in trattamento con X, deve interrompere l'assunzione di questo medicinale e attendere 14 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 6 anni.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere X.

Se riceve una dose elevata di amitriptilina possono manifestarsi disturbi del ritmo cardiaco e ipotensione. Questi possono presentarsi anche con le dosi abituali nei pazienti con malattie cardiache preesistenti.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Con X sono stati segnalati un problema al cuore denominato "prolungamento dell'intervallo QT" (evidente all'elettrocardiogramma, ECG) e disturbi del ritmo cardiaco (battito cardiaco rapido o irregolare). Informi il medico se:

- ha un battito cardiaco lento,
- ha o ha avuto un problema di incapacità del cuore a pompare il sangue nel corpo come dovrebbe (una condizione denominata insufficienza cardiaca),
- sta assumendo un qualsiasi altro medicinale che può causare problemi al cuore, oppure
- ha problemi di bassi livelli di potassio o magnesio oppure livelli elevati di potassio nel sangue
- è in attesa di un intervento chirurgico, perché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con amitriptilina prima che le vengano somministrati anestetici. In caso di intervento chirurgico urgente, l'anestesista va informato del trattamento con amitriptilina.
- ha una sovralfunzione della tiroide o riceve medicinali per la tiroide.

### Pensieri suicidari e peggioramento della depressione

Se è depresso a volta può avere l'idea di farsi male o suicidarsi. Questi pensieri possono aumentare all'inizio del trattamento con antidepressivi, perché l'effetto di questi medicinali non compare subito, ma dopo due settimane o anche più.

È più probabile che abbia idee di questo tipo:

- Se già in precedenza ha pensato di suicidarsi o di farsi male.
- Se è un giovane adulto. Le informazioni ottenute negli studi clinici hanno evidenziato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei giovani adulti (sotto i 25 anni) con malattie psichiatriche che venivano trattati con un antidepressivo.

Se in qualsiasi momento pensa di farsi male o suicidarsi, contatti immediatamente il medico o si rechi in ospedale.

Se è depresso può essere utile informare un familiare o un amico e chiedere loro di leggere questo foglio illustrativo. Può anche chiedere loro di informarla se ritengono che la depressione o l'ansia stia peggiorando o se sono preoccupati per i cambiamenti nel suo comportamento.

### Episodi maniacali

Alcuni pazienti con malattia maniaco-depressiva possono entrare in una fase maniacale. Questa è caratterizzata da una varietà di idee che cambiano rapidamente, da un'allegria esagerata e da un'eccessiva attività fisica. In questi casi è importante contattare il medico, che probabilmente modificherà il trattamento.

Informi il medico se ha o ha avuto in passato un qualsiasi problema medico, in particolare

- glaucoma ad angolo stretto (perdita della vista a causa di un aumento anomalo della pressione all'interno dell'occhio)
- epilessia, una storia di convulsioni o crisi
- difficoltà a urinare

- ingrossamento della prostata
- malattia della tiroide
- disturbo bipolare
- schizofrenia
- grave malattia del fegato
- grave malattia del cuore
- stenosi pilorica (restringimento della valvola d'uscita dello stomaco) e ileo paralitico (blocco intestinale)
- diabete, perché può essere necessario modificare il trattamento con i medicinali antidiabetici.

Se usa antidepressivi come gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), il medico potrebbe valutare l'opportunità di modificare la dose del medicinale (vedere anche paragrafo 2 Altri medicinali e X e paragrafo 3).

Gli anziani hanno maggiori probabilità di presentare determinati effetti indesiderati, come capogiro alzandosi in piedi, a causa della bassa pressione del sangue (vedere anche paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

### **Bambini e adolescenti**

*Depressione, dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania*

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni per il trattamento di queste malattie dato che la sicurezza e l'efficacia a lungo termine non sono state stabilite in questo gruppo di età.

*Perdita involontaria di urine durante la notte*

- Prima dell'inizio della terapia con amitriptilina va effettuato un ECG per escludere una sindrome del QT lungo
- Questo medicinale non deve essere assunto contemporaneamente a un anticolinergico (vedere anche paragrafo 2 Altri medicinali e X)
- Pensieri e comportamenti suicidari possono manifestarsi all'inizio del trattamento con antidepressivi anche nei pazienti che soffrono di disturbi diversi dalla depressione; nel trattamento dei pazienti con enuresi devono quindi essere adottate le stesse precauzioni utilizzate nel trattamento dei pazienti con depressione

### **Altri medicinali e X**

Alcuni medicinali possono alterare l'effetto di altri medicinali e questo può a volte causare effetti indesiderati gravi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, come:

- inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) come fenelzina, iproniazide, isocarbossazide, nialamide o tranilcipromina (usati per il trattamento della depressione) o selegilina (usata per il trattamento della malattia di Parkinson). Questi medicinali non devono essere assunti contemporaneamente con X (vedere paragrafo 2 Non prenda X)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (possono essere presenti nei medicinali contro la tosse o il raffreddore e in alcuni anestetici)
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna elevata, come i calcio-antagonisti (ad es. diltazem e verapamil), guanetidina, betanidina, clonidina, reserpina e metildopa
- anticolinergici come determinati medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson e dei disturbi gastrointestinali (ad es. atropina, iosciamina)
- tioridazina (usata per il trattamento della schizofrenia)
- tramadolo (antidolorifico)
- medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, terbinafina, ketoconazolo e itraconazolo)
- sedativi (ad es. barbiturici)
- antidepressivi (ad es. SSRI (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina) e bupropione)
- medicinali per determinate malattie del cuore (ad es. beta-bloccanti e antiaritmici)
- cimetidina (usata per il trattamento delle ulcere di stomaco)

- metilfenidato (usato per il trattamento dell'ADHD)
- ritonavir (usato per il trattamento dell'HIV)
- contraccettivi orali
- rifampicina (per il trattamento di infezioni)
- fenitoina e carbamazepina (usati per il trattamento dell'epilessia)
- iperico (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico usato contro la depressione
- medicinali per la tiroide.

Informi il medico anche se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che possono alterare il ritmo cardiaco, come:

- medicinali per il trattamento del battito cardiaco irregolare (ad es. chinidina e sotalolo)
- astemizolo e terfenadina (usati per il trattamento delle allergie e della febbre da fieno)
- medicinali usati per il trattamento di alcune malattie mentali (ad es. pimozide e sertindolo)
- cisapride (usata per il trattamento di determinati disturbi della digestione)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- metadone (usato per il trattamento del dolore e la disintossicazione)
- diuretici (medicinali che aumentano la produzione di urine, ad es. furosemide)

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico e riceve anestetici generali o locali, riferisca al medico che sta assumendo questo medicinale.

Analogamente, riferisca al dentista che sta assumendo questo medicinale se deve ricevere un anestetico locale.

### **X con alcol**

Non è consigliabile assumere bevande alcoliche durante il trattamento con questo medicinale, perché potrebbe aumentare l'effetto sedativo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Amitriptilina non è raccomandata durante la gravidanza, salvo il suo medico lo consideri di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del beneficio e del rischio. Se ha assunto questo medicinale negli ultimi mesi di gravidanza, il neonato può presentare sintomi di astinenza come irritabilità, aumento della tensione muscolare, tremore, respirazione irregolare, disturbi dell'alimentazione, pianto forte, ritenzione urinaria e stitichezza.

Il medico le dirà se iniziare/continuare/interrompere l'allattamento o interrompere l'uso di questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale può causare sonnolenza e capogiro, in particolare all'inizio del trattamento. Non guidi e non usi attrezzi o macchinari se avverte questi sintomi.

<[Saroten e denominazioni associate capsule rigide a rilascio prolungato]

### **X contiene saccarosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale>.

## **3. Come prendere X**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Non tutti gli schemi di dosaggio sono realizzati con tutte le forme farmaceutiche/dosaggi. La formulazione/dosaggio appropriati devono essere definiti per le dosi di partenza e per gli incrementi di dose successivi.

### ***Depressione***

#### ***Adulti***

La dose iniziale raccomandata è di 50 mg alla sera. In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose fino a 150 mg alla sera.

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg, compressa a rilascio modificato]

Grazie alle due linee d'incisione, Saroten compresse a rilascio prolungato può essere diviso in tre parti. La dose può quindi essere aumentata con incrementi di 25 mg di amitriptilina cloridrato. Le parti non utilizzate possono essere conservate nella custodia della scatola delle compresse (sotto la linguetta della chiusura) fino alla somministrazione successiva. >

#### ***Anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare***

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg alla sera. In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare la dose fino a 100 mg.

Se riceve dosi di 100 mg - 150 mg alla sera, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

### **Uso nei bambini e negli adolescenti**

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti per il trattamento della depressione. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 2.

### ***Dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania***

Il medico modificherà il trattamento in base ai sintomi e alla risposta alla terapia.

#### ***Adulti***

Il medico inizierà probabilmente il trattamento con Saroten compresse a rilascio prolungato rivestite con film prima di iniziare il trattamento con X.

La dose iniziale dovrebbe essere di 10 mg – 25 mg la sera. La dose raccomandata è di 25 mg -75 mg alla sera.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose. Se riceve dosi di 100 mg al giorno, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

#### ***Anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare***

Si raccomanda una dose iniziale di 10 mg - 25 mg alla sera. In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose.

Se riceve dosi sopra i 75 mg al giorno, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

#### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti per i trattamenti del dolore neuropatico, la profilassi della cefalea tensiva cronica e la profilassi dell'emicrania. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 2.

### ***Perdita involontaria di urine durante la notte***

#### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

Dosi raccomandate per i bambini:

- di età inferiore a 6 anni: vedere paragrafo 2 Non prenda X
- di età compresa tra 6 e 10 anni: 10 mg – 20 mg al giorno. Una forma di dosaggio più adatta deve essere utilizzata per questo gruppo di pazienti .
- di età pari o superiore a 11 anni: 25 mg – 50 mg.

Aumentare la dose gradualmente.

Prendere questo medicinale 1 ora – 1 ora e mezza prima di coricarsi.

Prima di iniziare il trattamento, il medico effettuerà un ECG del cuore per cercare eventuali segni di battito cardiaco anomalo.

Il medico rivaluterà il trattamento dopo 3 mesi e, se necessario, effettuerà un ECG.

Non interrompa il trattamento senza aver consultato il medico.

### ***Pazienti con rischi particolari***

I pazienti con malattie del fegato o le persone che sono “metabolizzatori lenti” ricevono in genere dosi più basse.

Il medico potrà prelevare campioni di sangue per determinare il livello di amitriptilina nel sangue (vedere anche paragrafo 2).

### **Come e quando prendere X**

Questo medicinale va assunto ogni sera come singola dose giornaliera.

Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.

<[Saroten e denominazioni associate capsule rigide a rilascio prolungato]

Le capsule vanno deglutite con un sorso d'acqua.

Se ha difficoltà a deglutire le capsule, può aprirle e versare i granuli pellettati in uno yoghurt o in una bevanda fredda. Non mastichi i granuli pellettati>.

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg compresse a rilascio prolungato]

La linea di incisione facilita la rottura della compressa a rilascio prolungato in 3 dosi uguali. Le parti non utilizzate possono essere conservate nella custodia della scatola delle compresse.

X può essere assunto con o senza cibo.

Le compresse dovrebbero essere deglutite con un po' d'acqua, indipendentemente dai pasti.>

### **Durata del trattamento**

Non modifichi la dose del medicinale e non interrompa il trattamento senza aver consultato il medico.

### ***Depressione***

Come avviene con altri medicinali per il trattamento della depressione, possono trascorrere alcune settimane prima che si noti un miglioramento.

La durata del trattamento della depressione varia su base individuale e in genere è di almeno 6 mesi. Il medico stabilirà la durata del trattamento.

Continui ad assumere questo medicinale per tutto il tempo raccomandato dal medico.

La malattia di base può persistere a lungo. Se interrompe il trattamento troppo presto, i sintomi possono ripresentarsi.

### ***Dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania***

Possono trascorrere alcune settimane prima che si noti un miglioramento del dolore.

Consulti il medico in merito alla durata del trattamento e continui ad assumere questo medicinale per tutto il tempo raccomandato dal medico.

### ***Perdita involontaria di urine durante la notte***

Dopo 3 mesi, il medico deciderà se continuare il trattamento.

### **Se prende più X di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino, anche in assenza di disturbi o segni di avvelenamento. Se si reca dal medico o in ospedale, porti con il sé il contenitore del medicinale.

I sintomi del sovradosaggio comprendono:

- pupille dilatate
- battito cardiaco rapido o irregolare
- difficoltà a urinare
- bocca e lingua secca
- blocco intestinale
- convulsioni
- febbre
- agitazione
- confusione
- allucinazioni
- movimenti incontrollati
- bassa pressione sanguigna, polso debole, pallore
- difficoltà a respirare
- colorazione bluastra della pelle
- ridotta frequenza cardiaca
- torpore
- perdita di coscienza
- coma
- vari sintomi al cuore come blocco cardiaco, insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno, acidosi metabolica, ipokaliemia.

### **Se dimentica di prendere X**

Prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con X**

Il medico deciderà quando e come interrompere il trattamento per evitare sintomi fastidiosi che possono manifestarsi in caso di interruzione improvvisa (ad es. mal di testa, malessere, insonnia e irritabilità).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Attacchi di offuscamento intermittente della vista, visione di arcobaleni e dolore agli occhi. Si faccia visitare immediatamente da un oculista prima di proseguire il trattamento con questo medicinale. Questi disturbi possono essere segni di glaucoma acuto. Effetto indesiderato molto raro, può riguardare fino a 1 su 10000 persone.
- Un problema cardiaco chiamato "prolungamento del tratto QT" (evidente nell'elettrocardiogramma, ECG). Effetto indesiderato comune, può riguardare fino a 1 su 10 persone.
- Stitichezza fastidiosa, gonfiore di stomaco, febbre e vomito. Questi sintomi possono essere dovuti a una paralisi di parti dell'intestino. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.

- Colorazione giallastra della pelle e del bianco degli occhi (ittero).  
Può avere problemi al fegato. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Lividi, sanguinamento, pallore o mal di gola persistente e febbre.  
Questi sintomi possono essere i primi segni di problemi a carico del sangue o del midollo osseo. Gli effetti sul sangue comprendono una riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno in tutto l'organismo), dei globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) e delle piastrine (che favoriscono la coagulazione). Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Comportamento o pensieri suicidari. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati segnalati con le seguenti frequenze:

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- sonnolenza/torpace
- tremore alle mani o altre parti del corpo
- capogiro
- mal di testa
- battito cardiaco irregolare, forte o rapido
- capogiro al momento di alzarsi in piedi, dovuto a una bassa pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)
- bocca secca
- stitichezza
- nausea
- sudorazione eccessiva
- aumento di peso
- linguaggio bisciato o rallentato
- aggressività
- naso congestionato.

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- confusione
- disturbi sessuali (ridotto desiderio sessuale, disturbi dell'erezione)
- disturbo dell'attenzione
- alterazioni del gusto
- intorpidimento o formicolio alle braccia o alle gambe
- disturbo della coordinazione
- pupille dilatate
- blocco cardiaco
- affaticamento
- bassa concentrazione di sodio nel sangue
- agitazione
- disordini nella minzione
- sensazione di sete.

Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- eccitazione, ansia, difficoltà a dormire, incubi
- convulsioni
- tinnito
- aumento della pressione sanguigna
- diarrea, vomito
- eruzione cutanea, orticaria, gonfiore del viso e della lingua
- difficoltà a urinare

- aumento della produzione di latte o flusso di latte dal seno in persone che non stanno allattando
- aumento della pressione all'interno dell'occhio
- condizioni di collasso
- peggioramento dell'insufficienza cardiaca
- peggioramento della funzionalità epatica (esempio epatopatia colestatica).

Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- riduzione dell'appetito
- delirio (in particolare nei pazienti anziani), allucinazioni (in particolare nei pazienti con schizofrenia),
- anomalie nel battito cardiaco e nella sequenza del battito cardiaco
- gonfiore delle ghiandole salivari
- caduta dei capelli
- aumentata sensibilità alla luce solare
- ingrossamento della mammella negli uomini
- febbre
- perdita di peso
- alterazioni dei risultati della funzione del fegato

Molto raro: può riguardare fino a 1 persona su 10.000

- patologia del muscolo cardiaco
- sensazione di irrequietezza interiore e impellente bisogno di essere in costante movimento
- disturbi dei nervi periferici
- aumento acuto della pressione all'interno dell'occhio
- forme particolari di ritmo cardiaco anormale (chiamato torsione di punta)
- infiammazione allergica degli alveoli dei polmoni e del tessuto polmonare.

Non nota: la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili

- sensazione di appetito assente
- aumento o riduzione dei livelli di zucchero nel sangue
- paranoia
- disordini del movimento (movimenti involontari o diminuzione dei movimenti)
- ipersensibilità infiammazione del muscolo cardiaco
- epatite
- vampate di calore.

Nei pazienti che assumono medicinali di questo tipo è stato osservato un aumento del rischio di fratture ossee.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare X**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

[Completare con i dati nazionali]

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene X**

<[Saroten e denominazioni associate capsule rigide a rilascio prolungato]

Il principio attivo è amitriptilina.>

<[Saroten e denominazioni associate 75 mg, compressa a rilascio modificato]

Il principio attivo è amitriptilina cloridrato.>

[Completare con i dati nazionali]

### **Descrizione dell'aspetto di X e contenuto della confezione**

[Completare con i dati nazionali].

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>.**

[Completare con i dati nazionali]

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

**Saroten e denominazioni associate (vedere Allegato I) 10 mg compresse rivestite con film**  
**Saroten e denominazioni associate (vedere Allegato I) 25 mg compresse rivestite con film**  
**Saroten e denominazioni associate (vedere Allegato I) 50 mg compresse rivestite con film**  
Amitriptilina

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è X e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere X
3. Come prendere X
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare X
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Che cos'è X e a cosa serve

X appartiene a un gruppo di medicinali denominati antidepressivi triciclici.

Questo medicinale è usato per trattare:

- La depressione negli adulti (episodi di depressione maggiore)
- Il dolore neuropatico negli adulti
- La profilassi della cefalea tensiva cronica negli adulti
- La profilassi dell'emicrania negli adulti
- La perdita involontaria di urine durante la notte nei bambini di età pari o superiore a 6 anni solo quando cause organiche, come la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi rilassanti muscolari e desmopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'enuresi persistente.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere X

##### Non prenda X

- se è allergico all'amitriptilina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se recentemente ha avuto un attacco di cuore (infarto miocardico)
- se ha problemi al cuore, come disturbi del ritmo cardiaco evidenti all'elettrocardiogramma (ECG), blocco cardiaco o malattia delle arterie coronarie
- se sta assumendo medicinali conosciuti come inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)
- se ha assunto I-MAO negli ultimi 14 giorni
- se ha assunto moclobemide il giorno precedente
- se ha una malattia grave del fegato.

Se è in trattamento con X, deve interrompere l'assunzione di questo medicinale e attendere 14 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO.

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 6 anni.

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere X.

Se riceve una dose elevata di amitriptilina possono manifestarsi disturbi del ritmo cardiaco e ipotensione. Questi possono presentarsi anche con le dosi abituali nei pazienti con malattie cardiache preesistenti.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Con X sono stati segnalati un problema al cuore denominato "prolungamento dell'intervallo QT" (evidente all'elettrocardiogramma, ECG) e disturbi del ritmo cardiaco (battito cardiaco rapido o irregolare). Informi il medico se:

- ha un battito cardiaco lento,
- ha o ha avuto un problema di incapacità del cuore a pompare il sangue nel corpo come dovrebbe (una condizione denominata insufficienza cardiaca),
- sta assumendo un qualsiasi altro medicinale che può causare problemi al cuore, oppure
- ha problemi di bassi livelli di potassio o magnesio oppure livelli elevati di potassio nel sangue
- è in attesa di un intervento chirurgico, perché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con amitriptilina prima che le vengano somministrati anestetici. In caso di intervento chirurgico urgente, l'anestesista va informato del trattamento con amitriptilina.
- ha una sovralfunzione della tiroide o riceve medicinali per la tiroide.

### Pensieri suicidari e peggioramento della depressione

Se è depresso a volte può avere l'idea di farsi male o suicidarsi. Questi pensieri possono aumentare all'inizio del trattamento con antidepressivi, perché l'effetto di questi medicinali non compare subito, ma dopo due settimane o anche più.

È più probabile che abbia idee di questo tipo:

- Se già in precedenza ha pensato di suicidarsi o di farsi male.
- Se è un giovane adulto. Le informazioni ottenute negli studi clinici hanno evidenziato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei giovani adulti (sotto i 25 anni) con malattie psichiatriche che venivano trattati con un antidepressivo.

Se in qualsiasi momento pensa di farsi male o suicidarsi, contatti immediatamente il medico o si rechi in ospedale.

Se è depresso può essere utile informare un familiare o un amico e chiedere loro di leggere questo foglio illustrativo. Può anche chiedere loro di informarla se ritengono che la depressione o l'ansia stia peggiorando o se sono preoccupati per i cambiamenti nel suo comportamento.

### Episodi maniacali

Alcuni pazienti con malattia maniaco-depressiva possono entrare in una fase maniacale. Questa è caratterizzata da una varietà di idee che cambiano rapidamente, da un'allegria esagerata e da un'eccessiva attività fisica. In questi casi è importante contattare il medico, che probabilmente modificherà il trattamento.

Informi il medico se ha o ha avuto in passato un qualsiasi problema medico, in particolare

- glaucoma ad angolo stretto (perdita della vista a causa di un aumento anomalo della pressione all'interno dell'occhio)
- epilessia, una storia di convulsioni o crisi
- difficoltà a urinare
- ingrossamento della prostata
- malattia della tiroide
- disturbo bipolare
- schizofrenia

- grave malattia del fegato
- grave malattia del cuore
- stenosi pilorica (restringimento della valvola d'uscita dello stomaco) e ileo paralitico (blocco intestinale)
- diabete, perché può essere necessario modificare il trattamento con i medicinali antidiabetici.

Se usa antidepressivi come SSRI, il medico potrebbe valutare l'opportunità di modificare la dose del medicinale (vedere anche paragrafo 2 Altri medicinali e X e paragrafo 3).

Gli anziani hanno maggiori probabilità di presentare determinati effetti indesiderati, come capogiro alzandosi in piedi, a causa della bassa pressione del sangue (vedere anche paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

### **Bambini e adolescenti**

*Depressione, dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emigrania*

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni per il trattamento di queste malattie dato che la sicurezza e l'efficacia a lungo termine non sono state stabilite in questo gruppo di età.

#### *Perdita involontaria di urine durante la notte*

- Prima dell'inizio della terapia con amitriptilina va effettuato un ECG per escludere una sindrome del QT lungo
- Questo medicinale non deve essere assunto contemporaneamente a un anticolinergico (vedere anche paragrafo 2 Altri medicinali e X)
- Pensieri e comportamenti suicidari possono manifestarsi all'inizio del trattamento con antidepressivi anche nei pazienti che soffrono di disturbi diversi dalla depressione; nel trattamento dei pazienti con enuresi devono quindi essere adottate le stesse precauzioni utilizzate nel trattamento dei pazienti con depressione

### **Altri medicinali e X**

Alcuni medicinali possono alterare l'effetto di altri medicinali e questo può a volte causare effetti indesiderati gravi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, come:

- inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) come fenelzina, iproniazide, isocarbossazide, nialamide o tranilcipromina (usati per il trattamento della depressione) o selegilina (usata per il trattamento della malattia di Parkinson). Questi medicinali non devono essere assunti contemporaneamente con X (vedere paragrafo 2 Non prenda X)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (possono essere presenti nei medicinali contro la tosse o il raffreddore e in alcuni anestetici)
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna elevata, come i calcio-antagonisti (ad es. diltiazem e verapamil), guanetidina, betanidina, clonidina, reserpina e metildopa
- anticolinergici, come determinati medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson e dei disturbi gastrointestinali (ad es. atropina, iosciamina)
- tioridazina (usata per il trattamento della schizofrenia)
- tramadolo (antidolorifico)
- medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, terbinafina, ketoconazolo e itraconazolo)
- sedativi (ad es. barbiturici)
- antidepressivi (ad es. SSRI (fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina) e bupropione)
- medicinali per determinate malattie del cuore (ad es. beta-bloccanti e antiaritmici)
- cimetidina (usata per il trattamento delle ulcere di stomaco)
- metilfenidato (usato per il trattamento dell'ADHD)
- ritonavir (usato per il trattamento dell'HIV)
- contraccettivi orali
- rifampicina (per il trattamento di infezioni)
- fenitoina e carbamazepina (usati per il trattamento dell'epilessia)

- iperico (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico usato contro la depressione
- medicinali per la tiroide.

Informi il medico anche se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che possono alterare il ritmo cardiaco, come:

- medicinali per il trattamento del battito cardiaco irregolare (ad es. chinidina e sotalolo)
- astemizolo e terfenadina (usati per il trattamento delle allergie e della febbre da fieno)
- medicinali usati per il trattamento di alcune malattie mentali (ad es. pimozide e sertindolo)
- cisapride (usata per il trattamento di determinati disturbi della digestione)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- metadone (usato per il trattamento del dolore e la disintossicazione)
- diuretici (medicinali che aumentano la produzione di urine, ad es. furosemide)

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico e riceve anestetici generali o locali, riferisca al medico che sta assumendo questo medicinale.

Analogamente, riferisca al dentista che sta assumendo questo medicinale se deve ricevere un anestetico locale.

### **X con alcol**

Non è consigliabile assumere bevande alcoliche durante il trattamento con questo medicinale, perché potrebbe aumentare l'effetto sedativo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Amitriptilina non è raccomandata durante la gravidanza, salvo il suo medico lo consideri di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del beneficio e del rischio. Se ha assunto questo medicinale negli ultimi mesi di gravidanza, il neonato può presentare sintomi di astinenza come irritabilità, aumento della tensione muscolare, tremore, respirazione irregolare, disturbi dell'alimentazione, pianto forte, ritenzione urinaria e stitichezza.

Il medico le dirà se iniziare/continuare/interrompere l'allattamento o interrompere l'uso di questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale può causare sonnolenza e capogiro, in particolare all'inizio del trattamento. Non guidi e non usi attrezzi o macchinari se avverte questi sintomi.

### **X contiene lattosio**

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere X**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Non tutti gli schemi di dosaggio possono essere realizzati con tutte le forme farmaceutiche/dosaggi. La formulazione/dosaggio appropriati devono essere definiti per le dosi di partenza e per gli incrementi di dose successivi.

## ***Depressione***

### ***Adulti***

La dose iniziale raccomandata è di 25 mg due volte al giorno.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose fino a 150 mg al giorno divisi in due dosi.

### ***Anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare***

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg – 25 mg, al giorno.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose fino a una dose giornaliera totale di 100 mg, divisi in due dosi. Se riceve dosi di 100 mg - 150 mg, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti per il trattamento della depressione. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 2.

## ***Dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell'emicrania***

Il medico modificherà il trattamento in base ai sintomi e alla risposta alla terapia.

### ***Adulti***

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg - 25 mg alla sera.

La dose giornaliera raccomandata è di 25 mg - 75 mg.

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose. Se riceve dosi superiori a 100 mg al giorno, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti. Il medico le dirà se deve assumere la dose una volta al giorno o divisa in due dosi.

### ***Anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare***

La dose iniziale raccomandata è di 10 mg – 25 mg alla sera

In base alla sua risposta al medicinale, il medico può aumentare gradualmente la dose.

Se riceve dosi superiori a 75 mg al giorno, il medico potrebbe effettuare controlli più frequenti.

### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

Questo medicinale non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti per i trattamenti del dolore neuropatico, la profilassi della cefalea tensiva cronica e la profilassi dell'emicrania. Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 2.

## ***Perdita involontaria di urine durante la notte***

### ***Uso nei bambini e negli adolescenti***

Dosi raccomandate per i bambini:

- di età inferiore a 6 anni: vedere paragrafo 2 Non prenda X
- di età compresa tra 6 e 10 anni: 10 mg - 20 mg al giorno. Una forma di dosaggio più adatta deve essere utilizzata per questo gruppo di pazienti
- di età pari o superiore a 11 anni: 25 mg – 50 mg.

Aumentare la dose gradualmente.

Prendere questo medicinale 1 ora – 1 ora e mezza prima di coricarsi.

Prima di iniziare il trattamento, il medico effettuerà un ECG del cuore per cercare eventuali segni di battito cardiaco anomalo.

Il medico rivaluterà il trattamento dopo 3 mesi e, se necessario, effettuerà un ECG.

Non interrompa il trattamento senza aver consultato il medico.

### ***Pazienti con rischi particolari***

I pazienti con malattie del fegato o le persone che sono “metabolizzatori lenti” ricevono in genere dosi più basse.

Il medico potrà prelevare campioni di sangue per determinare il livello di amitriptilina nel sangue (vedere anche paragrafo 2).

### **Come e quando prendere X**

Questo medicinale può essere assunto con o senza cibo.

<[Saroten e denominazioni associate 50 mg compresse rivestite con film]

Le compresse di X sono divisibili e hanno tre linee d’incisione. La linea di incisione facilita la rottura della compressa in 4 dosi uguali. Le parti non utilizzate possono essere conservate nella custodia della scatola delle compresse (sotto la linguetta della chiusura) fino alla somministrazione successiva>.

Deglutire le compresse con un sorso d’acqua. Non masticarle.>

### **Durata del trattamento**

Non modifichi la dose del medicinale e non interrompa il trattamento senza aver consultato il medico.

### ***Depressione***

Come avviene con altri medicinali per il trattamento della depressione, possono trascorrere alcune settimane prima che si noti un miglioramento.

La durata del trattamento della depressione varia su base individuale e in genere è di almeno 6 mesi. Il medico stabilirà la durata del trattamento.

Continui ad assumere questo medicinale per tutto il tempo raccomandato dal medico.

La malattia di base può persistere a lungo. Se interrompe il trattamento troppo presto, i sintomi possono ripresentarsi.

### ***Dolore neuropatico, cefalea tensiva cronica e profilassi dell’emicrania***

Possono trascorrere alcune settimane prima che si noti un miglioramento del dolore.

Consulti il medico in merito alla durata del trattamento e continui ad assumere questo medicinale per tutto il tempo raccomandato dal medico.

### ***Perdita involontaria di urine durante la notte***

Dopo 3 mesi, il medico deciderà se continuare il trattamento.

### **Se prende più X di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso dell’ospedale più vicino, anche in assenza di disturbi o segni di avvelenamento. Se si reca dal medico o in ospedale, porti con il sé il contenitore del medicinale.

I sintomi del sovradosaggio comprendono:

- pupille dilatate
- battito cardiaco rapido o irregolare
- difficoltà a urinare
- bocca e lingua secca
- blocco intestinale
- convulsioni
- febbre
- agitazione
- confusione

- allucinazioni
- movimenti incontrollati
- bassa pressione sanguigna, polso debole, pallore
- difficoltà a respirare
- colorazione bluastra della pelle
- ridotta frequenza cardiaca
- torpore
- perdita di coscienza
- coma
- vari sintomi al cuore come blocco cardiaco, insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno, acidosi metabolica, ipokaliemia.

### **Se dimentica di prendere X**

Prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con X**

Il medico deciderà quando e come interrompere il trattamento per evitare sintomi fastidiosi che possono manifestarsi in caso di interruzione improvvisa (ad es. mal di testa, malessere, insonnia e irritabilità).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Attacchi di offuscamento intermittente della vista, visione di arcobaleni e dolore agli occhi. Si faccia visitare immediatamente da un oculista prima di proseguire il trattamento con questo medicinale. Questi disturbi possono essere segni di glaucoma acuto. Effetto indesiderato molto raro, può riguardare fino a 1 su 10000 persone.
- Un problema cardiaco chiamato "prolungamento del tratto QT" (evidente nell'elettrocardiogramma, ECG). Effetto indesiderato comune, può riguardare fino a 1 su 10 persone.
- Stitichezza fastidiosa, gonfiore di stomaco, febbre e vomito. Questi sintomi possono essere dovuti a una paralisi di parti dell'intestino. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Colorazione giallastra della pelle e del bianco degli occhi (ittero). Può avere problemi al fegato. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Lividi, sanguinamento, pallore o mal di gola persistente e febbre. Questi sintomi possono essere i primi segni di problemi a carico del sangue o del midollo osseo. Gli effetti sul sangue comprendono una riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l'ossigeno in tutto l'organismo), dei globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) e delle piastrine (che favoriscono la coagulazione). Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Comportamento o pensieri suicidari. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati segnalati con le seguenti frequenze:

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- sonnolenza/torpore
- tremore alle mani o ad altre parti del corpo
- capogiro
- mal di testa
- battito cardiaco irregolare, forte o rapido
- capogiro al momento di alzarsi in piedi, dovuto a una bassa pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)
- bocca secca
- stitichezza
- nausea
- sudorazione eccessiva
- aumento di peso
- linguaggio biasciato o rallentato
- aggressività
- naso congestionato.

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- confusione
- disturbi sessuali (ridotto desiderio sessuale, disturbi dell'erezione)
- disturbo dell'attenzione
- alterazioni del gusto
- intorpidimento o formicolio alle braccia o alle gambe
- disturbo della coordinazione
- pupille dilatate
- blocco cardiaco
- affaticamento
- bassa concentrazione di sodio nel sangue
- agitazione
- disordini nella minzione
- sensazione di sete.

Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- eccitazione, ansia, difficoltà a dormire, incubi
- convulsioni
- tinnito
- aumento della pressione sanguigna
- diarrea, vomito
- eruzione cutanea, orticaria, gonfiore del viso e della lingua
- difficoltà a urinare
- aumento della produzione di latte o flusso di latte dal seno in persone che non stanno allattando
- aumento della pressione all'interno dell'occhio,
- condizioni di collasso
- peggioramento dell'insufficienza cardiaca
- peggioramento della funzionalità epatica (esempio epatopatia colestatica).

Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- riduzione dell'appetito
- delirio (in particolare nei pazienti anziani), allucinazioni (in particolare nei pazienti con schizofrenia),
- anomalie nel ritmo cardiaco o nella sequenza del battito cardiaco
- gonfiore delle ghiandole salivari
- caduta dei capelli
- aumentata sensibilità alla luce solare

- ingrossamento della mammella negli uomini
- febbre
- perdita di peso
- alterazioni dei risultati dei test della funzione del fegato

Molto raro: può riguardare fino a 1 persona su 10.000

- patologia del muscolo cardiaco
- sensazione di irrequietezza interiore e impellente bisogno di essere in costante movimento
- disturbi dei nervi periferici
- aumento acuto della pressione all'interno dell'occhio
- forme particolari di ritmo cardiaco anormale (chiamato torsione di punta)
- infiammazione allergica degli alveoli dei polmoni e del tessuto polmonare.

Non nota: la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili

- sensazione di appetito assente
- aumento o riduzione dei livelli di zucchero nel sangue
- paranoia
- disordini del movimento (movimenti involontari o diminuzione dei movimenti)
- ipersensibilità infiammazione del muscolo cardiaco
- epatite
- vampate di calore.

Nei pazienti che assumono medicinali di questo tipo è stato osservato un aumento del rischio di fratture ossee.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare X**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

[Completare con i dati nazionali]

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene X**

Il principio attivo è amitriptilina.

[Completare con i dati nazionali]

### **Descrizione dell'aspetto di X e contenuto della confezione**

[Completare con i dati nazionali].

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}> <{mese AAAA}>.**  
[Completare con i dati nazionali]

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Saroten e denominazioni associate 2 ml, 50 mg soluzione iniettabile Amitriptilina cloridrato

**Legga attentamente questo foglio prima che le venga somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Che cos'è X e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Saroten soluzione iniettabile
3. Come verrà somministrato X
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare X
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Che cos'è X e a cosa serve**

X appartiene a un gruppo di medicinali denominati antidepressivi triciclici.

X viene usato in ospedale per trattare la depressione negli adulti (episodi depressivi maggiori).

#### **2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato X**

##### **X non le verrà somministrato**

- se è allergico all'amitriptilina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se recentemente ha avuto un attacco di cuore (infarto miocardico)
- se ha problemi al cuore, come disturbi del ritmo cardiaco evidenti all'elettrocardiogramma (ECG), blocco cardiaco o malattia delle arterie coronarie
- se sta assumendo medicinali conosciuti come inibitori delle monoaminoossidasi (I-MAO)
- se ha assunto I-MAO negli ultimi 14 giorni
- se ha assunto moclobemide il giorno precedente
- se ha una malattia grave del fegato.

Se è in trattamento con X, deve interrompere l'assunzione di questo medicinale e attendere 14 giorni prima di iniziare il trattamento con un I-MAO.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima che le venga somministrato X.

Se riceve una dose elevata di amitriptilina possono manifestarsi disturbi del ritmo cardiaco e ipotensione. Questi possono presentarsi anche con le dosi abituali nei pazienti con malattie cardiache preesistenti.

### Prolungamento dell'intervallo QT

Con X sono stati segnalati un problema al cuore denominato "prolungamento dell'intervallo QT" (evidente all'elettrocardiogramma, ECG) e disturbi del ritmo cardiaco (battito cardiaco rapido o irregolare). Informi il medico se:

- ha un battito cardiaco lento,
- ha o ha avuto un problema di incapacità del cuore a pompare il sangue nel corpo come dovrebbe (una condizione denominata insufficienza cardiaca),
- sta assumendo un qualsiasi altro medicinale che può causare problemi al cuore, oppure
- ha problemi di bassi livelli di potassio o magnesio oppure livelli elevati di potassio nel sangue
- è in attesa di un intervento chirurgico, perché potrebbe essere necessario interrompere il trattamento con amitriptilina prima che le vengano somministrati anestetici. In caso di intervento chirurgico urgente, l'anestesista va informato del trattamento con amitriptilina.
- ha una sovralfunzione della tiroide o riceve medicinali per la tiroide.

### Pensieri suicidari e peggioramento della depressione

Se è depresso a volta può avere l'idea di farsi male o suicidarsi. Questi pensieri possono aumentare all'inizio del trattamento con antidepressivi, perché l'effetto di questi medicinali non compare subito, ma dopo due settimane o anche più.

È più probabile che abbia idee di questo tipo:

- Se già in precedenza ha pensato di suicidarsi o di farsi male.
- Se è un giovane adulto. Le informazioni ottenute negli studi clinici hanno evidenziato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei giovani adulti (sotto i 25 anni) con malattie psichiatriche che venivano trattati con un antidepressivo.

Se in qualsiasi momento pensa di farsi male o suicidarsi, contatti immediatamente il medico o si rechi in ospedale.

Se è depresso, può essere utile informare un familiare o un amico e chiedere loro di leggere questo foglio illustrativo. Può anche chiedere loro di informarla se ritengono che la depressione o l'ansia stia peggiorando o se sono preoccupati per i cambiamenti nel suo comportamento.

### Episodi maniacali

Alcuni pazienti con malattia maniaco-depressiva possono entrare in una fase maniacale. Questa è caratterizzata da una varietà di idee che cambiano rapidamente, da un'allegria esagerata e da un'eccessiva attività fisica. In questi casi è importante contattare il medico, che probabilmente modificherà il trattamento.

Informi il medico se ha o ha avuto in passato un qualsiasi problema medico, in particolare

- glaucoma ad angolo stretto (perdita della vista a causa di un aumento anomalo della pressione all'interno dell'occhio)
- epilessia, una storia di convulsioni o crisi
- difficoltà a urinare
- ingrossamento della prostata
- malattia della tiroide
- disturbo bipolare
- schizofrenia
- grave malattia del fegato
- grave malattia del cuore
- stenosi pilorica (restringimento della valvola d'uscita dello stomaco) e ileo paralitico (blocco intestinale)
- diabete, perché può essere necessario modificare il trattamento con i medicinali antidiabetici.

Se usa antidepressivi come gli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI), il medico potrebbe valutare l'opportunità di modificare la dose del medicinale (vedere anche paragrafo 2 Altri medicinali e X e paragrafo 3).

Gli anziani hanno maggiori probabilità di presentare determinati effetti indesiderati, come capogiro alzandosi in piedi, a causa della bassa pressione del sangue (vedere anche paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati).

### **Bambini e adolescenti**

Non dia questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni per il trattamento di queste malattie dato che la sicurezza e l'efficacia a lungo termine non sono state stabilite in questo gruppo di età.

### **Altri medicinali e Saroten soluzione iniettabile**

Alcuni medicinali possono alterare l'effetto di altri medicinali e questo può a volte causare effetti indesiderati gravi.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, come:

- inibitori delle monoamino ossidasi (I-MAO) come fenelzina, iproniazide, isocarbossazide, nialamide o tranilcipromina (usati per il trattamento della depressione) o selegilina (usata per il trattamento della malattia di Parkinson). Questi medicinali non devono essere assunti contemporaneamente con Saroten Retard (vedere paragrafo 2 Non prenda X)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (possono essere presenti nei medicinali contro la tosse o il raffreddore e in alcuni anestetici)
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna elevata, come i calcio-antagonisti (ad es. diltiazem e verapamil), guanetidina, betanidina, clonidina, reserpina e metildopa
- anticolinergici come determinati medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson e dei disturbi gastrointestinali (ad es. atropina, iosciamina)
- tioridazina (usata per il trattamento della schizofrenia)
- tramadolo (antidolorifico)
- medicinali per il trattamento delle infezioni da funghi (ad es. fluconazolo, terbinafina, ketoconazolo e itraconazolo)
- sedativi (ad es. barbiturici)
- antidepressivi (ad es. SSRI fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina e bupropione)
- medicinali per determinate malattie del cuore (ad es. beta-bloccanti e antiaritmici)
- cimetidina (usata per il trattamento delle ulcere di stomaco)
- metilfenidato (usato per il trattamento dell'ADHD)
- ritonavir (usato per il trattamento dell'HIV)
- contraccettivi orali
- rifampicina (per il trattamento di infezioni)
- fenitoina e carbamazepina (usati per il trattamento dell'epilessia)
- iperico (*Hypericum perforatum*), un prodotto erboristico usato contro la depressione
- medicinali per la tiroide

Informi il medico anche se sta assumendo o ha recentemente assunto medicinali che possono alterare il ritmo cardiaco, come:

- medicinali per il trattamento del battito cardiaco irregolare (ad es. chinidina e sotalolo)
- astemizolo e terfenadina (usati per il trattamento delle allergie e della febbre da fieno)
- medicinali usati per il trattamento di alcune malattie mentali (ad es. pimozide e sertindolo)
- cisapride (usata per il trattamento di determinati disturbi della digestione)
- alofantrina (usata per il trattamento della malaria)
- metadone (usato per il trattamento del dolore e la disintossicazione)
- diuretici (medicinali che aumentano la produzione di urine, ad es. furosemide)

Se deve sottoporsi a un intervento chirurgico e riceve anestetici generali o locali, riferisca al medico che sta assumendo questo medicinale.

Analogamente, riferisca al dentista che sta assumendo questo medicinale se deve ricevere un anestetico locale.

**X con alcol**

Non è consigliabile assumere bevande alcoliche durante il trattamento con X, perché potrebbe aumentare l'effetto sedativo.

**Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Amitriptilina non è raccomandata durante la gravidanza, salvo il tuo medico lo consideri di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del beneficio e del rischio. Se ha assunto questo medicinale negli ultimi mesi di gravidanza, il neonato può presentare sintomi di astinenza come irritabilità, aumento della tensione muscolare, tremore, respirazione irregolare, disturbi dell'alimentazione, pianto forte, ritenzione urinaria e stitichezza.

Il medico le dirà se iniziare/continuare/interrompere l'allattamento o interrompere l'uso di questo medicinale tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per lei.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Questo medicinale può causare sonnolenza e capogiro, in particolare all'inizio del trattamento. Non guidi e non usi attrezzi o macchinari se avverte questi sintomi.

**X contiene sodio**

X contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

**3. Come verrà somministrato Saroten soluzione iniettabile**

Il medico le somministrerà Saroten soluzione iniettabile.

X può essere aggiunto a un'infusione o iniettato in un grande muscolo. La soluzione iniettabile preparata con soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% deve essere usata immediatamente.

Le tecniche d'iniezione non indicate (sottocutanea, paravenosa o intrarteriosa) devono essere evitate, perché comportano il rischio di notevole danno ai tessuti.

Il medico stabilirà la dose e la durata del trattamento in base alla severità della malattia e alla risposta clinica. La soluzione iniettabile va usata soprattutto per il trattamento acuto. Dopo 1 – 2 settimane, per la prosecuzione del trattamento vanno utilizzate le formulazioni orali. La durata complessiva del trattamento verrà stabilita dal medico curante su base individuale.

Dopo la regressione dei sintomi di depressione, il trattamento con amitriptilina va continuato per un massimo di 6 mesi.

Si rivolga al medico se ha l'impressione che l'effetto di X sia troppo forte o troppo debole.

In caso di effetto sufficiente, la dose deve essere la più bassa possibile. Se necessario, può essere utilizzato tutto l'intervallo di dose disponibile.

La dose deve essere aumentata gradualmente all'inizio del trattamento e ridotta gradualmente al termine del trattamento.

La dose raccomandata è:

Saroten soluzione iniettabile è usato nei pazienti ricoverati in ospedale soprattutto per il trattamento iniziale dei disturbi depressivi. In genere, X viene aggiunto a una soluzione per infusione. La dose giornaliera è normalmente compresa tra 1 e 3 fiale da 2 ml (equivalenti a 50 - 150 mg di amitriptilina cloridrato/die). Se necessario, aumentare la dose gradualmente nell'arco di 3 – 7 giorni. Dopo circa 1 - 2 settimane è possibile ridurre gradualmente la dose e passare alla formulazione orale per la prosecuzione del trattamento.

Salvo diversa prescrizione, i pazienti adulti ricevono 1 fiala di Saroten 2 ml (50 mg di amitriptilina cloridrato) in 250 - 500 ml di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% per 2 - 3 ore tramite infusione con gocciolamento, sotto controllo della pressione arteriosa e dell'ECG.

X può anche essere iniettato in un grande muscolo (iniezione i.m.). Salvo diversa prescrizione, gli adulti ricevono da mezza fiala a 2 fiale (1 - 4 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 25 - 100 mg di amitriptilina cloridrato al giorno) in diverse iniezioni singole da 25 mg al massimo di amitriptilina cloridrato.

*Pazienti anziani (età superiore a 65 anni) e pazienti con malattia cardiovascolare*

Gli anziani richiedono spesso una dose notevolmente inferiore e mostrano frequentemente una risposta soddisfacente al trattamento con una dose giornaliera dimezzata. Le dosi superiori a 100 mg vanno usate con cautela e il medico potrebbe sottoporla a un monitoraggio più stretto.

*Pazienti con rischi particolari*

Per i pazienti deboli, i pazienti con compromissione cerebrale o cardiaca e i pazienti con disturbi della circolazione, problemi respiratori, compromissione epatica o compromissione renale avanzata si raccomanda una riduzione della dose.

I pazienti che sono “metabolizzatori lenti” ricevono in genere dosi più basse.

Il medico potrà prelevare campioni di sangue per determinare il livello di questo medicinale nel sangue (vedere anche paragrafo 2).

**Uso nei bambini e negli adolescenti**

X non deve essere somministrato ai bambini o agli adolescenti.

**Se ha ricevuto più X di quanto deve**

Contatti immediatamente il medico, anche in assenza di disturbi o segni di avvelenamento.

I sintomi del sovradosaggio comprendono:

- pupille dilatate
- battito cardiaco rapido o irregolare
- difficoltà a urinare
- bocca e lingua secca
- blocco intestinale
- convulsioni
- febbre
- agitazione
- confusione
- allucinazioni
- movimenti incontrollati
- bassa pressione sanguigna, polso debole, pallore
- difficoltà a respirare
- colorazione bluastra della pelle
- ridotta frequenza cardiaca
- torpore
- perdita di coscienza
- coma
- vari sintomi al cuore come blocco cardiaco, insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno, acidosi metabolica, ipokaliemia.

**Se è stata dimenticata una dose di X**

Prenda un nuovo appuntamento dal medico per farsi somministrare l'iniezione.

**Interruzione del trattamento con X**

Il medico deciderà quando e come interrompere il trattamento per evitare sintomi fastidiosi che possono manifestarsi in caso di interruzione improvvisa (ad es. mal di testa, malessere, insonnia e irritabilità).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

- Attacchi di offuscamento intermittente della vista, visione di arcobaleni e dolore agli occhi.  
Si faccia visitare immediatamente da un oculista prima di proseguire il trattamento con questo medicinale. Questi disturbi possono essere segni di glaucoma acuto. Effetto indesiderato molto raro, può riguardare fino a 1 su 10000 persone.
- Un problema cardiaco chiamato “prolungamento del tratto QT” (evidente nell’elettrocardiogramma, ECG). Effetto indesiderato comune, può riguardare fino a 1 su 10 persone. Effetto indesiderato comune, può riguardare fino a 1 su 10 persone.
- Stitichezza fastidiosa, gonfiore di stomaco, febbre e vomito.  
Questi sintomi possono essere dovuti a una paralisi di parti dell’intestino. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Colorazione giallastra della pelle e del bianco degli occhi (ittero).Può avere problemi al fegato. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Lividi, sanguinamento, pallore o mal di gola persistente e febbre.  
Questi sintomi possono essere i primi segni di problemi a carico del sangue o del midollo osseo. Gli effetti sul sangue comprendono una riduzione del numero dei globuli rossi (che trasportano l’ossigeno in tutto l’organismo), dei globuli bianchi (che aiutano a combattere le infezioni) e delle piastrine (che favoriscono la coagulazione). Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.
- Comportamento o pensieri suicidari. Effetto indesiderato raro, può riguardare fino a 1 su 1000 persone.

Gli effetti indesiderati elencati di seguito sono stati segnalati con le seguenti frequenze:

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- sonnolenza/torpore
- tremore alle mani o ad altre parti del corpo
- capogiro
- mal di testa
- battito cardiaco irregolare, forte o rapido
- capogiro al momento di alzarsi in piedi, dovuto a una bassa pressione sanguigna (ipotensione ortostatica)
- bocca secca
- stitichezza
- nausea
- sudorazione eccessiva
- aumento di peso
- linguaggio biascicato o rallentato
- aggressività
- naso congestionato

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- confusione
- disturbi sessuali (ridotto desiderio sessuale, disturbi dell’erezione)

- disturbo dell'attenzione
- alterazioni del gusto
- intorpidimento o formicolio alle braccia o alle gambe
- disturbo della coordinazione
- pupille dilatate
- blocco cardiaco
- affaticamento
- bassa concentrazione di sodio nel sangue
- agitazione
- disordini nella minzione
- sensazione di sete

Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- eccitazione, ansia, difficoltà a dormire, incubi
- convulsioni
- tinnito
- aumento della pressione sanguigna
- diarrea, vomito
- eruzione cutanea, orticaria, gonfiore del viso e della lingua
- difficoltà a urinare
- aumento della produzione di latte o flusso di latte dal seno in persone che non stanno allattando
- aumento della pressione all'interno dell'occhio, condizioni di collasso
- peggioramento dell'insufficienza cardiaca
- peggioramento della funzionalità epatica (esempio epatopatia colestatica).

Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- riduzione dell'appetito
- delirio (in particolare nei pazienti anziani), allucinazioni (in particolare nei pazienti con schizofrenia),
- anomalie nel ritmo del cuore o nella sequenza del battito cardiaco
- gonfiore delle ghiandole salivari
- caduta dei capelli
- aumentata sensibilità alla luce solare
- ingrossamento della mammella negli uomini
- febbre
- perdita di peso
- alterazioni dei risultati della funzione del fegato.

Molto raro: può riguardare fino a 1 persona su 10.000

- malattia del muscolo cardiaco
- sensazione di irrequietezza interiore e impellente bisogno di essere in costante movimento
- disturbi dei nervi periferici
- aumento acuto della pressione all'interno dell'occhio
- forme particolari di ritmo cardiaco anormale (chiamato torsione di punta)
- infiammazione allergica degli alveoli dei polmoni e del tessuto polmonare.

Non nota: la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili

- sensazione di appetito assente
- aumento o riduzione dei livelli di zucchero nel sangue
- paranoia
- disordini del movimento (movimenti involontari o diminuzione dei movimenti)
- ipersensibilità infiammazione del muscolo cardiaco
- epatite
- vampate di calore
- reazione al sito di iniezione.

Nei pazienti che assumono medicinali di questo tipo è stato osservato un aumento del rischio di fratture ossee.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Saroten soluzione iniettabile**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla fiala. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

[Completare con i dati nazionali]

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene X**

Il principio attivo è amitriptilina cloridrato  
[Completare con i dati nazionali]

### **Descrizione dell'aspetto di X e contenuto della confezione**

[Completare con i dati nazionali]

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore**

[Vedere Annex I -Completare con i dati nazionali]

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato in <{MM/AAA}> <{mese AAA}>.**

[Completare con i dati nazionali]