Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
25 mg e 75 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagem contendo 200 comprimidos revestidos.

Comprimidos revestidos de 75 mg
Embalagem contendo 200 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)
USO ADULTO (75mg)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril® 25 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 25 mg
(Cada comprimido de 25 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 22,096 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante amarelo de quinolina laca de alumínio, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol 6000.

Cada comprimido revestido de Amytril 75® mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 75 mg
(Cada comprimido de 75 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 66,288 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.
Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].

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

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato de os pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p< 0,001$) [2].

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

Farmacologia

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

Farmacocinética

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.
Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou

pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.
Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.
Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso em pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.
A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

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

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.
É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central
A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.
Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranoides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogênicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos), produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

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

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

Amamentação
A amitriptilina é excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

<u>Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco</u>

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

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

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas
O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem ser fatais, foram relatadas em associação ao tratamento com amitriptilina. A maioria dessas reações ocorreu dentro de 2 a 6 semanas.
No momento da prescrição, os pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto ao aparecimento de reações cutâneas.
Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas condições, o Amytril® deve ser imediatamente descontinuado; o tratamento com Amytril® não deve ser reiniciado neste paciente em nenhuma circunstância, e uma alternativa terapêutica deve ser considerada, quando apropriado.

Amytril® 25 mg: Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.
Amytril® 75 mg: Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Amytril® 25 mg: Atenção: contém o corante amarelo de quinolina laca de alumínio, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio e dióxido de titânio.
Amytril® 75 mg: Atenção: contém corante amarelo crepúsculo laca de alumínio e dióxido de titânio.

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

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

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

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

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

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, biconvexo, sulcado, de cor amarela.
Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sulcado com logotipo, de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Depressão

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

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

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

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

Uso em crianças: em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna
Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 aos e doses de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas estão classificadas pelas frequências observadas com o uso de amitriptilina.
Reações muito frequentes (podem ocorrer em mais de 1 em cada 10 pessoas)
Sonolência, boca seca, prisão de ventre, tontura, dor de cabeça, visão borrada ou dificuldade para focar, batimentos cardíacos acelerados, aumento de peso, suor excessivo e congestão nasal.

Reações frequentes (podem ocorrer entre 1 em cada 100 e 1 em cada 10 pessoas)
Confusão, dificuldade de concentração, náuseas, vômitos, desconforto no estômago, diarreia, dificuldade para dormir, cansaço, alteração no paladar, falta de coordenação, palpitações, alterações no eletrocardiograma (incluindo aumento do intervalo QT), urticária, coceira ou vermelhidão na pele, sensibilidade à luz, saída de leite pelas mamas, alteração da libido (aumento ou diminuição), dificuldades sexuais, inchaço nas pernas e dor abdominal.

Reações pouco frequentes (podem ocorrer entre 1 em cada 1.000 e 1 em cada 100 pessoas)
Convulsões, espasmos musculares involuntários (mioclonia), dificuldade na fala, episódios de confusão importantes (especialmente com doses altas), fraturas ósseas, refluxo gastroesofágico, cãibras, queda de cabelo, sensibilidade aumentada ao sol, dificuldade para urinar e alterações leves da função do fígado (hepatite colestática leve).

Reações raras (podem ocorrer entre 1 em cada 10.000 e 1 em cada 1.000 pessoas)
Hepatotoxicidade, icterícia e síndrome serotoninérgica (geralmente quando associada a outros medicamentos).

Reações muito raras (podem ocorrer em menos de 1 em cada 10.000 pessoas)
Cardiomiopatia e síndrome neuroléptica maligna (geralmente após aumento da dose).

Reações com frequência desconhecida (ocorrência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) relacionadas à amitriptilina
Cardiomiopatia congestiva, redução de células do sangue (agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia), movimentos involuntários da face e boca, formigamentos, impotência, inflamação do fígado, falência do fígado, reações alérgicas, inflamação pulmonar por eosinófilos, tolerância ao medicamento, arritmias, dificuldade de movimentar os olhos, aumento da pressão dentro dos olhos, comportamento agressivo, perda de memória, inflamação da boca, alteração do paladar, escurecimento da língua, púrpura, cáries dentárias em crianças, íleo paralítico (paralisação do intestino), sintomas de

abstinência após a interrupção (náusea, cefaleia, mal-estar, apneia do sono), porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (ver seção "Advertências e precauções").

Reações com frequência desconhecida relacionadas à classe dos antidepressivos tricíclicos
Infarto do miocárdio, queda importante da pressão ao levantar, inchaço dos testículos, aumento das mamas em homens ou mulheres, síndrome da secreção inapropriada de ADH, alterações importantes de glicemia (alta ou baixa), acidente vascular cerebral, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão, hipomania, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, suicídio consumado e piora da insuficiência cardíaca.

Este medicamento pode aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).
Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.
Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue. Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

Informe à empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

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

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

Descontaminação Gastrintestinal

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

Cardiovascular
A duração máxima do segmento QRS de ≥ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO_2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).
Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

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

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

Conduta Pediátrica
Os princípios da conduta de superdose de crianças e adultos são similares. É extremamente recomendado que o médico contate um centro de controle de toxicologia local para tratamento pediátrico específico.
Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro 1.0298.0225
Farm. Resp: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800-7011918

Esta bula foi aprovada em 25/02/2026.



RM_0225_04-02

Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/02/2026	0185760/26-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 . Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula profissional: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos.
16/12/2025	1606899/25-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 981/25, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à IN nº 374/25. Bula profissional: 4. Contraindicações	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

12/12/2025	1594740/25-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 981/25, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à IN nº 374/25. Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8 . Quais os males que este medicamento pode me causar? III - Dizeres Legais Bula profissional: 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento 9. Reações adversas III - Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
13/06/2025	0796699/25-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

08/03/2021	0903191/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
01/04/2020	0982122/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
19/10/2017	2128042/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** I – Identificação do medicamento 2.Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? **VPS** I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

03/02/2017	0186474/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
28/12/2016	2661856/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **VPS** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

24/06/2014	0492692/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido Revestido

25 e 75 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
25 mg e 75 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 25 mg
Embalagem contendo 20, 30 e 60 comprimidos

Comprimidos revestidos de 75 mg
Embalagem contendo 20 e 30 comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 11 ANOS (25mg)
USO ADULTO (75mg)

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril® 25 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 25 mg
(Cada comprimido de 25 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 22,096 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, corante amarelo de quinolina laca de alumínio, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol 6000.

Cada comprimido revestido de Amytril® 75 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 75 mg
(Cada comprimido de 75 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 66,288 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol 3350, talco, dióxido de titânio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio, macrogol 6000.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso.
Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].

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

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p < 0,001$) [2].

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] ciclohepteno-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

Farmacologia

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

Farmacocinética

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

Metabolismo

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

Eliminação

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.
Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.
Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes. Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.
Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso em pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.

A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

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

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana.
É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central
A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.

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

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogénicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos), produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

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

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

Amamentação
A amitriptilina é excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

<u>Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco</u>

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

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

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas
O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem ser fatais, foram relatadas em associação ao tratamento com amitriptilina. A maioria dessas reações ocorreu dentro de 2 a 6 semanas.
No momento da prescrição, os pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto ao aparecimento de reações cutâneas.
Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas condições, o Amytril® deve ser imediatamente descontinuado; o tratamento com Amytril® não deve ser reiniciado neste paciente em nenhuma circunstância, e uma alternativa terapêutica deve ser considerada, quando apropriado.

Amytril® 25 mg: Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.
Amytril® 75 mg: Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Amytril® 25 mg: Atenção: contém o corante amarelo de quinolina laca de alumínio, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, corante amarelo crepúsculo laca de alumínio e dióxido de titânio.
Amytril® 75 mg: Atenção: contém corante amarelo crepúsculo laca de alumínio e dióxido de titânio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO
Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
Amytril® 25 mg é um comprimido revestido, biconvexo, sulcado, de cor amarela.
Amytril® 75 mg é um comprimido revestido, oblongo, biconvexo, sulcado com logotipo, de cor laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

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

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

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

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

Uso em crianças: em vista da falta de estudos com a amitriptilina 25 mg para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna
Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 aos e doses de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇOES ADVERSAS
As reações adversas estão classificadas pelas frequências observadas com o uso de amitriptilina.

Reações muito frequentes (podem ocorrer em mais de 1 em cada 10 pessoas)
Sonolência, boca seca, prisão de ventre, tontura, dor de cabeça, visão borrada ou dificuldade para focar, batimentos cardíacos acelerados, aumento de peso, suor excessivo e congestão nasal.

Reações frequentes (podem ocorrer entre 1 em cada 100 e 1 em cada 10 pessoas)
Confusão, dificuldade de concentração, náuseas, vômitos, desconforto no estômago, diarreia, dificuldade para dormir, cansaço, alteração no paladar, falta de coordenação, palpitações, alterações no eletrocardiograma (incluindo aumento do intervalo QT), urticária, coceira ou vermelhidão na pele, sensibilidade à luz, saída de leite pelas mamas, alteração da libido (aumento ou diminuição), dificuldades sexuais, inchaço nas pernas e dor abdominal.

Reações pouco frequentes (podem ocorrer entre 1 em cada 1.000 e 1 em cada 100 pessoas)
Convulsões, espasmos musculares involuntários (mioclonia), dificuldade na fala, episódios de confusão importantes (especialmente com doses altas), fraturas ósseas, refluxo gastroesofágico, cãibras, queda de cabelo, sensibilidade aumentada ao sol, dificuldade para urinar e alterações leves da função do fígado (hepatite colestática leve).

Reações raras (podem ocorrer entre 1 em cada 10.000 e 1 em cada 1.000 pessoas)
Hepatotoxicidade, icterícia e síndrome serotoninérgica (geralmente quando associada a outros medicamentos).

Reações muito raras (podem ocorrer em menos de 1 em cada 10.000 pessoas)
Cardiomiopatia e síndrome neuroléptica maligna (geralmente após aumento da dose).

Reações com frequência desconhecida (ocorrência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis) relacionadas à amitriptilina
Cardiomiopatia congestiva, redução de células do sangue (agranulocitose, leucopenia, trombocitopenia), movimentos involuntários da face e boca, formigamentos, impotência, inflamação do fígado, falência do fígado, reações alérgicas, inflamação pulmonar por eosinófilos, tolerância ao medicamento, arritmias, dificuldade de movimentar os olhos, aumento da pressão dentro dos olhos, comportamento agressivo, perda de memória, inflamação da boca, alteração do paladar, escurecimento da língua, púrpura, cáries dentárias em crianças, íleo paralítico (paralisação do intestino), sintomas de abstinência após a interrupção (náusea, cefaleia, mal-estar, apneia do sono), porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da insuficiência cardíaca, morte súbita cardíaca e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (ver seção “Advertências e precauções”).

Reações com frequência desconhecida relacionadas à classe dos antidepressivos tricíclicos
Infarto do miocárdio, queda importante da pressão ao levantar, inchaço dos testículos, aumento das mamas em homens ou mulheres, síndrome da secreção inapropriada de ADH, alterações importantes de glicemia (alta ou baixa), acidente vascular cerebral, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão, hipomania, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio, suicídio consumado e piora da insuficiência cardíaca.

Este medicamento pode aumentar o risco de alteração grave nos batimentos cardíacos, que pode ser potencialmente fatal (morte súbita).
Não tome este medicamento se você tiver uma alteração no coração chamada síndrome congênita de prolongamento do intervalo QT (ou síndrome do QT longo), ou se você já teve algum episódio de ritmo cardíaco anormal, porque pode ser perigoso e provocar alterações do ritmo do coração, inclusive com risco de morte.
Avise seu médico se você tiver bradicardia (diminuição da frequência cardíaca), insuficiência cardíaca ou outras doenças do coração, ou se você souber que tem baixo nível de potássio ou de magnésio no sangue. Avise seu médico se você estiver utilizando outros medicamentos, especialmente medicamentos que causam prolongamento do intervalo QT (alteração do ritmo do coração no eletrocardiograma), medicamentos para arritmia (para corrigir o ritmo do coração) ou medicamentos diuréticos (remédios para eliminar água do corpo).

Informe à empresa sobre o aparecimento de reações indesejáveis e problemas com este medicamento, entrando em contato através do Sistema de Atendimento ao Consumidor (SAC).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Manifestações

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

Conduta

Geral

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

Descontaminação Gastrintestinal

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

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq$ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO_2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipo 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).

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

SNC

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

Acompanhamento Psiquiátrico

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

Conduta Pediátrica

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

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro 1.0298.0225
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Comercializado por:
SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.
Extrema – MG

SAC
supera.atende@superarx.com.br
0800-708-1818

Esta bula foi aprovada em 25/02/2026.



RM_0225_04-02

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/02/2026	0185760/26-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 . Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula profissional: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos.
16/12/2025	1606899/25-2	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 981/25, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à IN nº 374/25. Bula profissional: 4. Contraindicações	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

12/12/2025	1594740/25-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 981/25, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à IN nº 374/25. Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 8 . Quais os males que este medicamento pode me causar? III - Dizeres Legais Bula profissional: 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento 9. Reações adversas III - Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
13/06/2025	0796699/25-9	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN nº 200/22	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
08/03/2021	0903191/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VPS** 9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
01/04/2020	0982122/20-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** III- Dizeres Legais **VPS** III- Dizeres Legais 9. Reações Adversas (VigiMed)	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

19/10/2017	2128042/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**VP** I – Identificação do medicamento 2. Como este medicamento funciona? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6.Como devo usar este medicamento **VPS** I – Identificação do medicamento 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30, 60 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
03/02/2017	0186474/17-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	III – Dizeres legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

28/12/2016	2661856/16-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	**<u>VP</u>** 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? **<u>VPS</u>** 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagens contendo 20, 30 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.
24/06/2014	0492692/14-7	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 25 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos. Comprimidos revestidos de 75 mg Embalagem contendo 20 e 200 comprimidos revestidos.

Amytril®

cloridrato de amitriptilina

Comprimido revestido

10 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amytril®
cloridrato de amitriptilina
10 mg

APRESENTAÇÕES
Comprimidos revestidos de 10 mg
Embalagem contendo 10 ou 30 comprimidos revestidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO:
Cada comprimido revestido de Amytril® 10 mg contém:
cloridrato de amitriptilina ..... 10 mg
(Cada comprimido de 10 mg de cloridrato de amitriptilina equivale a 8,838 mg de amitriptilina)
excipientes q.s.p ..... 1 com rev
(Excipientes: lactose, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, dióxido de silício, dióxido de titânio, hipromelose, macrogol, amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO
O Amytril® é recomendado para o tratamento da depressão em suas diversas formas e enurese noturna, na qual as causas orgânicas foram excluídas.

2. RESULTADO DA EFICÁCIA
A eficácia da amitriptilina no tratamento da depressão tem sido demonstrada e comprovada por inúmeros estudos clínicos, sendo que, mesmo com a vinda de novos antidepressivos não tricíclicos, mantêm-se os índices de eficácia terapêutica e uso. Além do tratamento da depressão, a amitriptilina tem sido administrada de forma eficaz em outras situações clínicas, como a enurese noturna.
Foi realizado um estudo terapêutico de amitriptilina *versus* placebo no tratamento de enurese noturna em 83 crianças na faixa etária de 5 a 15 anos, onde foi relatado que a taxa de cura total com o fármaco variou de 28,8% após um período de seis semanas de tratamento e no final de seis meses obteve-se a taxa de 68,89% a 53,3%, respectivamente [1].
1. Mishra PC et cols. Therapeutic trial of amitryptiline in the treatment of nocturnal enuresis – a controlled study. Indian Pediatrics 1980; 17 (3): 279-85

Em estudo duplo-cego com a amitriptilina em crianças com enurese, concluiu-se que a amitriptilina é bem utilizada para esta indicação. Pelo fato dos pacientes não terem completado o ciclo todo, a resposta do estudo foi expressa em número das noites sem enurese, semanalmente por um período de tratamento. O resultado do grupo da amitriptilina foi de 4,67 comparado com 3,51 do grupo placebo. Esta diferença foi altamente significativa ($p< 0,001$) [2].
2. Lines DR. A double-blind trial of amitryptiline in enuretic children. The Medical Journal of Australia 1968; 2 (7): 307-8.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS
O cloridrato de amitriptilina é quimicamente definido como cloridrato de 3-10,11-diidro-5-H-dibenzo [a,d] cicloheptено-5-ilideno)-N,N-dimetil-1-propanamina. Trata-se de um composto branco cristalino, facilmente solúvel em água, cujo peso molecular é 313,87. A fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que mostraram hipersensibilidade anterior à substância. Não deve ser ministrada simultaneamente com um inibidor da monoamidoxidase, haja vista que têm ocorrido crises hiperpiréticas, convulsões graves e mortes em pacientes que receberam antidepressivos tricíclicos e medicamentos inibidores da monoaminoxidase concomitantemente. Quando se deseja substituir um inibidor da monoaminoxidase (IMAO) pela amitriptilina, deve-se esperar um mínimo de quatorze dias depois do IMAO ter sido interrompido. A amitriptilina deve, então, ser iniciada cautelosamente e a posologia aumentada gradativamente até ser obtida uma resposta ideal.
A amitriptilina é contraindicada para pacientes que recebem cisaprida por causa da possibilidade de reações adversas cardíacas, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução.
Este medicamento não é recomendado para uso durante a fase de recuperação aguda após infarto do miocárdio.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Gerais
A amitriptilina deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de convulsão, função hepática comprometida, histórico de retenção urinária (em virtude de sua ação atropínica) ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Em pacientes com glaucoma de ângulo estreito, mesmo doses médias podem precipitar uma crise.
Se possível, interrompa o medicamento vários dias antes das intervenções cirúrgicas não urgentes.
Pacientes em uso de antidepressivos tricíclicos podem, inclusive, potencializar os efeitos de fármacos vasopressores, que podem ser necessários durante o procedimento.
Deve-se ter cautela em pacientes usuários de lentes de contato, visto que há relatos associando o uso da amitriptilina com a redução do fluxo lacrimal, que pode ser suficiente para causar ressecamento da córnea.
A amitriptilina não é recomendada para uso por pacientes portadores de porfiria (associação com crises de porfiria).
Hiperpirexia tem sido relatada quando antidepressivos tricíclicos são administrados com agentes anticolinérgicos ou medicações neurolépticas, particularmente durante o calor.
A administração concomitante de cloridrato de amitriptilina e terapia com eletrochoque pode aumentar os riscos associados a esta terapia. Esse tratamento deve ser limitado a pacientes para os quais é essencial.

Piora do Quadro Clínico e Risco de Suicídio
Pacientes com transtorno depressivo maior (TDM), podem apresentar piora da depressão e/ou o surgimento de ideação e comportamento suicidas ou mudanças incomuns no comportamento, se estão ou não tomando antidepressivos, e este risco pode persistir até ocorrer remissão significativa. A depressão e outros distúrbios psiquiátricos são fortes preditores de suicídio. Há uma preocupação de longa data, que os antidepressivos possam ter um papel na indução da piora da depressão e comportamento suicida em certos pacientes durante as fases iniciais do tratamento. Ensaios clínicos controlados com fármacos antidepressivos demonstraram que estes aumentam o risco de pensamentos e comportamentos suicidas em crianças, adolescentes e adultos jovens (18-24 anos) com depressão (TDM) e outros distúrbios psiquiátricos. Estudos a curto prazo não mostraram um aumento no risco de suicídio com antidepressivos em comparação com o placebo em adultos com idade superior a 24 anos.

Todos os pacientes que forem tratados com antidepressivos devem ser monitorizados adequadamente e observados atentamente quanto a piora do quadro clínico, surgimento de comportamento suicida e mudanças anormais no comportamento, especialmente durante o início do tratamento ou em casos de alterações de dose.

Sintomas como ansiedade, agitação, ataques de pânico, insônia, irritabilidade, hostilidade, agressividade, impulsividade, acatisia, hipomania e mania foram relatados em pacientes adultos e pediátricos tratados com antidepressivos. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal entre o surgimento desses sintomas e o agravamento da depressão e/ou comportamento suicida, há a preocupação de que esses sintomas possam ser precursores de ideação suicida.

Deve considerar-se a possibilidade de alterar o regime terapêutico, incluindo a eventual interrupção da medicação, em pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.

Famílias e cuidadores de pacientes tratados com antidepressivos devem relatar aos profissionais de saúde se o paciente apresentar sintomas como agitação, irritabilidade, mudanças incomuns no comportamento e ideação suicida. Deve haver um monitoramento diário quanto ao surgimento destes sintomas. A amitriptilina deve ser administrada na menor dose efetiva, para reduzir o risco de superdose.

Transtorno bipolar
Um episódio depressivo maior pode ser característico da fase inicial do transtorno bipolar. Há a hipótese que o tratamento de transtorno bipolar com um antidepressivo pode aumentar a probabilidade de precipitação de um episódio misto / maníaco em pacientes com risco de transtorno bipolar. Dessa forma, antes de iniciar o tratamento com um antidepressivo, os pacientes com sintomas depressivos devem ser adequadamente monitorados para determinar se eles estão em risco de desenvolver transtorno bipolar. Tal monitoramento deve incluir a avaliação do histórico psiquiátrico detalhado, incluindo histórico familiar de suicídio, transtorno bipolar e depressão. O cloridrato de amitriptilina não é indicado para uso no tratamento do transtorno bipolar.

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

Doenças Endócrinas
É necessária observação constante quando a amitriptilina é ministrada a pacientes hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoidiana. É recomendada cautela em pacientes portadores de Diabetes Mellitus. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações na glicemia. A amitriptilina, em especial, tem sido relacionada a não percepção da hipoglicemia.

Doenças do Sistema Nervoso Central
A amitriptilina pode potencializar a resposta ao álcool e os efeitos de barbitúricos e outros depressores do SNC. Em pacientes que fazem o uso excessivo de álcool, a potencialização pode aumentar o perigo inerente a qualquer tentativa de suicídio ou superdose.
A possibilidade de suicídio nos pacientes deprimidos permanece durante o tratamento; por essa razão, os pacientes não deverão ter acesso a grandes quantidades do medicamento durante o tratamento.
Quando o cloridrato de amitriptilina é usado para tratar o componente depressivo da esquizofrenia, os sintomas psicóticos podem ser agravados. Da mesma forma, na psicose maníaco-depressiva, os pacientes deprimidos podem apresentar uma mudança para a fase maníaca. Nesses casos, delírios paranoides, com ou sem hostilidade associada, podem ser exacerbados. Em quaisquer dessas circunstâncias, pode ser aconselhável reduzir a dose da amitriptilina ou usar um antipsicótico simultaneamente.

Gravidez
Categoria de risco C
Não foram observados efeitos teratogênicos em camundongos, ratos ou coelhos quando amitriptilina foi administrada por via oral a doses de 2 a 40 mg/ kg / dia (até 13 vezes a dose máxima recomendada para o ser humano). Estudos na literatura demonstraram que a amitriptilina é teratogênica em camundongos e hamsters quando administrada por diferentes vias de administração a doses de 28 a 100 mg / kg / dia (9 a 33 vezes a dose máxima recomendada para seres humanos),

produzindo malformações múltiplas. Outro estudo em rato relatou que uma dose oral de 25 mg / kg / dia (8 vezes a dose humana máxima recomendada) produziu atrasos na ossificação dos corpos vertebrais do feto sem outros sinais de embriotoxicidade. Nos coelhos, uma dose oral de 60 mg / kg / dia (20 vezes a dose humana recomendada máxima) causou ossificação incompleta dos ossos cranianos.

A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.

Não há estudos bem-controlados em mulheres grávidas; portanto, ao administrar a medicação as pacientes grávidas ou mulheres que podem engravidar, os possíveis benefícios devem ser confrontados contra os eventuais riscos para a mãe e a criança. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

<u>Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco</u>

Uso Pediátrico
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.
Para o tratamento da enurese, recomenda-se a utilização em crianças acima de 6 anos.

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

Efeitos ao dirigir veículos e operar máquinas
O medicamento pode comprometer o estado de alerta em alguns pacientes; por isso, deve-se evitar dirigir automóveis e fazer outras atividades perigosas, tais como operar máquinas, devido a possibilidade de diminuição das habilidades físicas e/ou mentais.
Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.
O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Reações cutâneas adversas graves (SCARs), incluindo reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), que podem ser fatais, foram relatadas em associação ao tratamento com amitriptilina. A maioria dessas reações ocorreu dentro de 2 a 6 semanas.
No momento da prescrição, os pacientes devem ser orientados sobre os sinais e sintomas e monitorados de perto quanto ao aparecimento de reações cutâneas.
Se surgirem sinais e sintomas sugestivos dessas condições, o Amytril® deve ser imediatamente descontinuado; o tratamento com Amytril® não deve ser reiniciado neste paciente em nenhuma circunstância, e uma alternativa terapêutica deve ser considerada, quando apropriado.

Atenção: Contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido revestido.
Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

Topiramato: alguns pacientes podem ter um grande aumento na concentração de amitriptilina na presença de topiramato. Quaisquer ajustes na dose de amitriptilina devem ser feitos de acordo com a resposta clínica do doente e não com base nos níveis plasmáticos.

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Amytril® 10 mg é um comprimido revestido redondo, sulcado, de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Depressão

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

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

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

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

Uso em crianças:.
Em vista da falta de estudos com a amitriptilina para depressão em crianças abaixo de 12 anos, seu uso é recomendado para crianças acima de 12 anos.

Enurese Noturna

Doses de 10 mg a 20 mg ao deitar, para crianças de 6 a 11 anos e de 25 a 50 mg ao deitar para crianças acima de 11 anos. A maioria dos pacientes responde nos primeiros dias de terapia, e nesses pacientes a melhora tende ser contínua e crescente no decorrer do período de tratamento. O tratamento contínuo geralmente é requerido para manter a resposta até ser estabelecido o controle.
As doses de Amytril® recomendadas para o tratamento da enurese são baixas se comparadas com aquelas usadas no tratamento da depressão. Os ajustes posológicos devem ser feitos pelo médico de acordo com a resposta clínica do paciente.

Níveis Plasmáticos

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara (>1/10.000 e <1.000): hepatotoxicidade, icterícia, síndrome serotoninérgica (relatada em associação com fármacos).
Reação muito rara (<1/10.000): cardiomiopatia, síndrome neuroléptica maligna (relatados após aumento da dose de amitriptilina).

Reações adversas com frequências desconhecidas com amitriptilina: Aumento de peso, cardiomiopatia congestiva, agranulocitose, trombocitopenia, discinesia facial buco-maxilo-lingual associada a movimentos atetóticos grosseiros, parestesia, impotência, hepatite, alteração da função hepática, falência hepática, reação de hipersensibilidade, cãibra, disfunção ejaculatória, eosinofilia pulmonar, tolerância ao fármaco, arritmia, taquicardia sinusal, anormalidades no ECG – eletrocardiograma, xerostomia, confusão, distúrbio de concentração, cefaleia, sonolência, visão borrada, distúrbio de acomodação, oftalmoplegia, aumento da pressão intraocular, comportamento agressivo (crianças e adultos), delírio (níveis alto de amitriptilina), fratura óssea, fratura óssea não vertebral, fratura de quadril, redução da memória, mioclonia, distúrbios da fala – bloqueio e abstinência (sintomas de retirada náuseas, cefaleia, mal-estar, apneia do sono) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) (ver seção "Advertências e precauções").

Reações adversas com frequências desconhecidas relatadas com antidepressivos tricíclicos: Icterícia, prolongamento do intervalo QT, infarto do miocárdio, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, rash cutâneo, urticária, edema do testículo, ginecomastia (em homens), aumento das mamas (em mulheres), galactorreia, hipoglicemia, hiperglicemia, ganho ou perda de peso, síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético, aumento da transpiração, obstipação, cáries dentárias (em crianças com enurese), íleo paralítico, náuseas, desconforto epigástrico, vômitos, anorexia, estomatite, sabor peculiar, diarreia, escurecimento da língua, refluxo gastroensifágico à redução do tônus do esfíncter esofagogástrico, agranulocitose, eosinofilia, leucopenia, púrpura, trombocitopenia, AVC (acidente vascular cerebral), tontura, convulsão, disfunção sexual, edema testicular, aumento ou diminuição da libido, morte súbita cardíaca, porfiria aguda intermitente, miastenia grave, piora da depressão (adultos e crianças podem apresentar agravamento clínico da depressão durante as fases iniciais de tratamento e em qualquer mudança de dose), hipomania, pensamentos suicidas, suicídio ou tentativa de suicídio e exacerbação de insuficiência cardíaca.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

Manifestações

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

Conduta

Geral

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

Descontaminação Gastrintestinal

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

Cardiovascular

A duração máxima do segmento QRS de $\geq$ 0,10 segundos pode ser a melhor indicação da gravidade da superdose. Deve ser usado bicarbonato de sódio intravenosamente para manter o pH do soro entre 7,45 a 7,55. Se a resposta do pH for

inadequada, também pode ser usada hiperventilação. O uso concomitante de hiperventilação e bicarbonato de sódio deve ser feito com extrema cautela, com frequente monitoramento do pH. É indesejável um pH >7,60 ou uma pCO2 < 20 mmHg. As arritmias indiferentes à terapia com bicarbonato de sódio/hiperventilação podem responder à lidocaína, ao bretílio ou à fenitoína. Os antiarrítmicos tipos 1A e 1C são geralmente contraindicados (por exemplo: quinidina, disopiramida e procainamida).
Em raros casos, a hemoperfusão pode ser benéfica em instabilidade cardiovascular refratária aguda em pacientes com intoxicação aguda. Porém, hemodiálise, diálise peritoneal, transfusão e diurese forçada geralmente foram relatadas como ineficazes no tratamento de envenenamento com antidepressivo tricíclico.

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

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registro 1.0298.0364
Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Registrado e Produzido por:
CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira / SP
CNPJ 44.734.671/0001-51
Indústria Brasileira

Comercializado por:
SUPERA RX MEDICAMENTOS LTDA.
Extrema – MG

SAC
supera.atende@superarx.com.br
0800-708-1818

Esta bula foi aprovada em 25/02/2026.



RM_0364_04-02

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
25/02/2026	0185567/26-6	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8 . Quais os males que este medicamento pode me causar? Bula profissional: 5. Advertências e Precauções 9. Reações Adversas	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 ou 30 comprimidos
16/12/2025	1606440/25-0	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 981/25, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à IN nº 374/25. Bula profissional: 4. Contraindicações	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 ou 30 comprimidos
12/12/2025	1594823/25-1	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	------	------	------	------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 981/25, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à IN nº 374/25. Bula paciente: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? III - Dizeres Legais Bula profissional: 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento III - Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 ou 30 comprimidos

13/06/2025	0795483/25-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Alteração de Texto de Bula para harmonização ao novo marco de rotulagem onde foram realizados adequação de texto conforme disposto na RDC nº 768/22, bem como a inclusão de frases de alerta em atendimento à RDC 770/22 e IN nº 200/22	VP / VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 30 comprimidos
05/03/2021	0871817/21-2	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos
01/04/2020	0980449/20-8	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos
01/04/2020	0978725/20-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	III- Dizeres Legais	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos
06/12/2018	1153610/18-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	2462201/16-1	04/11/2016	Alteração moderada de excipiente	29/10/2018	I – Identificação do Medicamento	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos
16/08/2017	1725075/17-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos
12/07/2017	1435644/17-9	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I – Identificação do Medicamento	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos

27/06/2017	1301123/17-5	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I – Identificação do Medicamento	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 e 30 comprimidos
19/06/2017	1227147/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	I – Identificação do Medicamento III- Dizeres Legais	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 30 comprimidos
21/02/2017	0287287/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	III- Dizeres Legais	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 30 comprimidos
02/02/2017	0182093/17-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	III- Dizeres Legais	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 30 comprimidos
27/12/2016	2659654/16-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Revisão da bula com alteração/ atualização das apresentações e dos itens 3, 4, 5, 6, 8 e 9	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 30 comprimidos
23/06/2014	0491519/14-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	------	------	------	------	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VP /VPS	Comprimidos revestidos de 10 mg contendo 10 ou 30 comprimidos