

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amitriptilina Mylan 40 mg/mL gocce orali soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di Amitriptilina Mylan gocce orali soluzione contiene: amitriptilina cloridrato 45,28 mg (pari ad amitriptilina base 40 mg).
Una goccia contiene 2 mg di amitriptilina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali soluzione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amitriptilina Mylan è indicato per:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Disturbo depressivo maggiore

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

Adulti

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

La dose di mantenimento corrisponde alla più bassa dose efficace.

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

Inizialmente 10 mg - 25 mg al giorno.

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

Dosi superiori a 100 mg vanno somministrate con cautela.

La dose di mantenimento corrisponde alla più bassa dose efficace.

Popolazione pediatrica

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

Durata del trattamento

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

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

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

Adulti

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

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

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

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

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

Dosi superiori a 75 mg vanno somministrate con cautela.

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

Popolazione pediatrica

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

Durata del trattamento

Dolore neuropatico

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

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

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

Enuresi notturna

Popolazione pediatrica

Dosi raccomandate per:

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

Aumentare la dose gradualmente.

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

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

Durata del trattamento

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

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

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

Popolazioni speciali

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

Inibitori di CYP2D6 del citocromo P450

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

Noti metabolizzatori lenti di CYP2D6 o CYP2C19

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

Modo di somministrazione

Laroxyl è per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite con acqua.

Interruzione del trattamento

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Infarto miocardico recente.
- Blocco cardiaco di qualsiasi grado o disturbi del ritmo cardiaco e insufficienza coronarica.

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

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

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

Epatopatia severa.

-

Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Poiché il farmaco può causare ipotensione ortostatica, variazioni della glicemia, turbe dell'emopoiesi, del fegato e del rene, è raccomandabile eseguire periodici controlli della pressione arteriosa, della glicemia, della crasi ematica e della funzionalità epatica e renale con speciale riguardo agli ipertesi, ai diabetici, ai nefropatici e nei soggetti con affezioni, in atto o pregresse, dell'apparato emopoietico.

In caso di comparsa di febbre, angina ed altri sintomi influenzali è indispensabile un controllo della crasi ematica onde svelare precocemente la presenza di agranulocitosi che occasionalmente è stata segnalata durante la terapia con antidepressivi triciclici.

Con l'uso di amitriptilina possono verificarsi reazioni allergiche o da fotosensibilizzazione; è possibile l'ipersensibilità crociata tra i vari composti triciclici ad azione antidepressiva.

Benché l'amitriptilina espliciti un'azione sedativa, estrema cautela richiede comunque l'impiego di antidepressivi nei soggetti in trattamento ambulatoriale dal momento che questi farmaci possono, talvolta, eliminare

l'inibizione psico-motoria prima di aver esercitato un effetto sugli altri sintomi.

L'associazione con altri psicofarmaci richiede particolare cautela e vigilanza da parte del medico ad evitare inattesi effetti indesiderabili da interazione.

I pazienti sotto l'effetto di Amitriptilina Mylan devono astenersi dall'assumere bevande alcoliche dato che gli effetti tossici delle due sostanze possono potenziarsi reciprocamente.

Tenuto conto delle proprietà farmacologiche del preparato, estrema cautela richiede l'impiego nei pazienti con affezioni cardiovascolari nei quali possono verificarsi tachicardia, turbe del ritmo e della conduzione, insufficienza miocardica. In tali soggetti è pertanto necessario eseguire periodici controlli elettrocardiografici.

Una stretta sorveglianza clinica e strumentale è inoltre richiesta nei pazienti ipertiroidei o in trattamento con medicinali per la tiroide, perché possono manifestarsi aritmie cardiache.

I pazienti anziani sono particolarmente a rischio di ipotensione ortostatica.

Sindrome da serotonina

La somministrazione concomitante di amitriptilina e medicinali contenenti buprenorfina può provocare la sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5). Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con medicinali contenenti buprenorfina si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare all'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

I sintomi della sindrome serotoninergica comprendono alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali. Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Prolungamento dell'intervallo QT

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia durante il periodo di post-marketing. Si raccomanda cautela per i pazienti con bradicardia rilevante o per i pazienti con un'insufficienza cardiaca scompensata o in pazienti che assumono contemporaneamente medicinali che prolungano l'intervallo QT. Gli squilibri elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) sono condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

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

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

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

Suicidio/pensieri suicidari La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (suicidio/eventi correlati). Tale rischio persiste fino a che si verifichi una remissione significativa. Poiché è possibile che nelle prime settimane o più di trattamento non si osservi alcun miglioramento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino alla comparsa di tale miglioramento.

Dall'esperienza clinica generale è evidente che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

Pazienti con anamnesi positiva per comportamento o pensieri suicidari, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono a rischio maggiore di ideazione suicidaria o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con farmaci antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nella fascia di età inferiore a 25 anni dei pazienti trattati con antidepressivi rispetto al placebo.

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

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

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

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

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

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

Enuresi notturna

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

Per il trattamento dell'enuresi, amitriptilina non deve essere combinata con un anticolinergico.

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

Popolazione pediatrica

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziali effetti di amitriptilina su altri medicinali

Combinazioni controindicate

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

Combinazioni non raccomandate

- Medicinali serotoninergici: gli antidepressivi triciclici non devono essere associati a farmaci IMAO irreversibili per la possibilità di gravi effetti collaterali (ipertermia, convulsioni, coma, exitus); qualora si renda indispensabile sostituire un IMAO irreversibile con un triciclico è necessario lasciar trascorrere un intervallo di almeno due settimane.
- Bloccanti dei neuroni adrenergici: gli antidepressivi triciclici possono contrastare l'effetto antipertensivo degli antipertensivi ad azione centrale come guanetidina, betanidina, reserpina, clonidina e metildopa. Durante il trattamento con antidepressivi triciclici è opportuno rivalutare la terapia antipertensiva.
- Simpaticomimetici: amitriptilina può potenziare gli effetti cardiovascolari di adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina e fenilpropanolamina (contenute, ad es. negli anestetici locali e generali e nei decongestionanti nasali).
- Anticolinergici: gli antidepressivi triciclici possono potenziare gli effetti di questi medicinali sull'occhio, sul sistema nervoso centrale, sull'intestino e sulla vescica; l'uso concomitante deve essere evitato a causa del rischio aumentato di ileo paralitico, ipertensione ecc.
- *I medicinali che prolungano l'intervallo QT*, tra cui gli antiaritmici come la chinidina, gli antistaminici astemizolo e terfenadina, alcuni

antipsicotici (in particolare pimozide e sertindolo), cisapride, alofantrina e sotalolo possono aumentare la probabilità di aritmie ventricolari quando assunti insieme agli antidepressivi triciclici.

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

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

- *Tioridazina*: la co-somministrazione di amitriptilina e tioridazina (substrato di CYP2D6) deve essere evitata a causa dell'inibizione del metabolismo di tioridazina e del conseguente aumento del rischio di effetti indesiderati cardiaci.
- *Tramadolo*: l'uso concomitante di tramadolo (un substrato di CYP2D6) e antidepressivi triciclici (tricyclic antidepressants, TCA) come amitriptilina aumenta il rischio di convulsioni e sindrome serotoninergica. Inoltre, questa combinazione può inibire la trasformazione di tramadolo nel suo metabolita attivo e quindi aumentare le concentrazioni di tramadolo, con possibile tossicità da oppioidi.
- *Gli antimicotici* come fluconazolo e terbinafina aumentano le concentrazioni sieriche dei triciclici e la relativa tossicità. Sono state osservate sincope e torsione di punta.

Combinazioni che richiedono precauzioni

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

Potenziali effetti di altri medicinali su amitriptilina

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

- *Inibitori di CYP2D6*: l'isoenzima CYP2D6 può essere inibito da diversi medicinali, ad es. neurolettici, inibitori della ricaptazione della serotonina, beta bloccanti e antiaritmici. Gli inibitori potenti di CYP2D6 comprendono bupropione, fluoxetina, paroxetina e chinidina. Questi medicinali possono ridurre notevolmente il metabolismo dei TCA e aumentarne notevolmente le concentrazioni plasmatiche. Considerare il monitoraggio dei livelli plasmatici dei TCA ogni volta che un TCA deve essere co-somministrato con un noto inibitore forte di CYP2D6. Può essere necessario un adattamento della dose di amitriptilina (vedere paragrafo 4.2). Si raccomanda cautela nel caso di co-somministrazione di amitriptilina con duloxetina, un inibitore moderato di CYP2D6.
- *Altri inibitori del citocromo P450*: cimetidina, metilfenidato e calcio-antagonisti (ad es. diltiazem e verapamil) possono aumentare i livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e potenziare la relativa tossicità. È stato osservato che gli antimicotici come fluconazolo (inibitore di CYP2C9) e terbinafina (inibitore di CYP2D6) aumentano i livelli sierici di amitriptilina e nortriptilina. *Gli isoenzimi CYP3A4 e CYP1A2* metabolizzano amitriptilina in misura minore. Tuttavia,

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

- *Gli antidepressivi triciclici e i neurolettici* inibiscono reciprocamente il loro metabolismo; ciò può ridurre la soglia convulsiva e indurre crisi convulsive. Può essere necessario modificare la dose di questi medicinali.
- *Induttori del citocromo P450*: contraccettivi orali, rifampicina, fenitoina, barbiturici, carbamazepina e iperico (*Hypericum perforatum*) possono potenziare il metabolismo degli antidepressivi triciclici, con conseguente riduzione dei livelli plasmatici degli antidepressivi triciclici e ridotta risposta agli antidepressivi.
- *In presenza di etanolo*, le concentrazioni plasmatiche di amitriptilina libera e le concentrazioni di nortriptilina erano aumentate.
- La concentrazione plasmatica di amitriptilina può essere aumentata dal *valproato di sodio* e *valpromide*. Si raccomanda pertanto un monitoraggio clinico.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per amitriptilina sono disponibili solo dati clinici limitati in termini di gravidanze esposte. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Amitriptilina Mylan non è raccomandata durante la gravidanza, salvo in caso di evidente necessità e solo dopo una valutazione accurata del rapporto rischio/beneficio.

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

Amitriptilina Mylan compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Nell'elenco in basso è utilizzata la seguente convenzione:
classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA/termine preferito;
Molto comune (>1/10);
Comune (>1/100, <1/10);
Non comune (>1/1.000, <1/100);
Raro (>1/10.000, <1/1.000);
Molto raro (<1/10.000);
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

CSO MedDRA	Frequenza	Termine preferito
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Depressione del midollo osseo, agranulocitosi, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Appetito ridotto.
	Non nota	Anoressia, aumento o diminuzione dei livelli di zucchero nel sangue.
Disturbi psichiatrici	Molto comune	Aggressione.
	Comune	Stato confusionale, libido diminuita, agitazione.
	Non comune	Ipomania, mania, ansia, insonnia, incubo.
	Raro	Delirio (nei pazienti anziani), allucinazione, pensieri o comportamenti suicidari*.
	Non nota	Paranoia.

Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Sonnolenza, tremore, capogiro, cefalea, dormiveglia, disturbi del linguaggio (disartria).
	Comune	Disturbo dell'attenzione, disgeusia. Parestesia, atassia.
	Non comune	Convulsione.
	Molto raro	Acatisia, polineuropatia.
	Non nota	Disturbi extrapiramidali.
Patologie dell'occhio	Molto comune	Disturbo dell'accomodazione.
	Comune	Midriasi.
	Molto raro	Glaucoma acuto.
	Non nota	Secchezza dell'occhio
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito.
Patologie cardiache	Molto comune	Palpitazioni, tachicardia.
	Comune	Blocco atrioventricolare, blocco di branca.
	Non comune	Condizioni di collasso, peggioramento dell'insufficienza cardiaca.
	Raro	Aritmia.
	Molto raro	Cardiomiopatie, torsione di punta.
	Non nota	Ipersensibilità miocardite.
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione ortostatica.
	Non comune	Iperensione.
	Non nota	Ipertermia.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Naso congestionato
	Molto raro	Infiammazione allergica degli alveoli polmonari e dei tessuti del polmone, rispettivamente (alveolite, sindrome di Löffler).
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Bocca secca, stipsi, nausea.
	Non comune	Diarrea, vomito, edema della lingua.
	Raro	Ingrossamento delle ghiandole salivari, ileo paralitico.
Patologie epatobiliari	Raro	Ittero.
	Non comune	Insufficienza epatica (esempio: epatopatia colestatica)
	Non nota	Epatite.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Iperidrosi.
	Non comune	Eruzione cutanea, orticaria, edema facciale.
	Raro	Alopecia, reazione di fotosensibilizzazione.

Patologie renali e urinarie	Comune	Disturbi della minzione.
	Non comune	Ritenzione urinaria.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Disfunzione erettile.
	Non comune	Galattorrea.
	Raro	Ginecomastia.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, sensazione di sete.
	Raro	Piressia.
Esami diagnostici	Molto comune	Peso aumentato.
	Comune	Elettrocardiogramma anomalo, intervallo QT dell'elettrocardiogramma prolungato, complesso QRS dell'elettrocardiogramma prolungato, iponatremia.
	Non comune	Pressione intraoculare aumentata.
	Raro	Peso ridotto. Prove di funzionalità epatica anormali, fosfatasi alcalina ematica aumentata, transaminasi aumentate.

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

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Sintomi cardiaci: aritmie (tachiaritmie ventricolari, torsione di punta, fibrillazione ventricolare). L'ECG mostra tipicamente prolungamento

dell'intervallo PR, ampliamento del complesso QRS, prolungamento del tratto QT, appiattimento o inversione dell'onda T, depressione del segmento ST e vari gradi di blocco cardiaco con progressione verso l'arresto cardiaco. L'ampliamento del complesso QRS è in genere ben correlato alla severità della tossicità dopo sovradosaggio acuto. Insufficienza cardiaca, ipotensione, shock cardiogeno. Acidosi metabolica, ipokaliemia, iponatremia.

L'ingestione di 750 mg o più da parte di un adulto può determinare una tossicità severa. Gli effetti del sovradosaggio sono potenziati dall'ingestione simultanea di alcol e altri psicotropi.

Esiste una considerevole variabilità individuale di risposta al sovradosaggio.

Il sovradosaggio con amitriptilina nei bambini può avere gravi conseguenze. I bambini sono particolarmente suscettibili a coma, alla cardiotoxicità, alle convulsioni, alla depressione respiratoria, alle crisi epilettiche, all'iponatremia, alla letargia, alla tachicardia sinusale, alla sonnolenza, alla nausea, al vomito e alla iperglicemia.

La sorveglianza post-marketing e la letteratura hanno riportato casi di identificazione della sindrome di Brugada e pattern ECG Brugada (BEP) con sovradosaggio di amitriptilina.

Trattamento

1. Ricovero in ospedale (unità di terapia intensiva) se richiesto. Il trattamento è sintomatico e di supporto.
2. Valutazione e trattamento ABC (*airway, breathing and circulation*; vie aeree, respirazione e circolazione), secondo necessità. Inserimento di un accesso e.v. Stretto monitoraggio anche nei casi apparentemente non complicati.
3. Valutazione delle caratteristiche cliniche. Controllo urea ed elettroliti: ricerca di livelli bassi di potassio e monitoraggio dell'emissione di urine. Controllo dei gas nel sangue arterioso: ricerca dell'acidosi. Elettrocardiogramma: ricerca di QRS > 0,16 secondi.
4. Non somministrare flumazenil per invertire la tossicità delle benzodiazepine in sovradosaggi di medicinali mescolati.
5. Considerare il lavaggio gastrico solo se non è trascorsa più di un'ora da un sovradosaggio potenzialmente fatale.
6. Somministrare 50 g di carbone vegetale se non è trascorsa più di un'ora dall'ingestione.
7. Se necessario, mantenere la pervietà delle vie aeree tramite intubazione. Il trattamento con respiratore è consigliato per prevenire un possibile arresto respiratorio. Monitoraggio ECG continuo della funzione cardiaca per 3 - 5 giorni. Il trattamento delle seguenti patologie sarà deciso caso per caso:
 - Ampliamento degli intervalli QRS, insufficienza cardiaca e aritmie ventricolari
 - Insufficienza circolatoria
 - Ipotensione

- Ipertermia
- Convulsioni
- Acidosi metabolica

8. L'irrequietezza e le convulsioni possono essere trattate con diazepam.

9. I pazienti che manifestano segni di tossicità devono essere monitorati per almeno 12 ore.

10. Monitorare la rhabdmiolisi se il paziente non è stato conscio per un tempo considerevole.

11. Dato che il sovradosaggio è di solito volontario i pazienti potrebbero tentare il suicidio con altri mezzi durante il ricovero. Con questa classe di medicinali si sono verificate morti per sovradosaggi volontari o accidentali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi - inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine (antidepressivi triciclici), codice ATC: N06AA09.

Meccanismo d'azione

Amitriptilina è un antidepressivo triciclico e un analgesico; tale sostanza possiede marcate proprietà anticolinergiche e sedative. Previene la ricaptazione quindi l'inattivazione di noradrenalina e serotonina a livello delle terminazioni nervose. L'inibizione della ricaptazione di questi neurotrasmettitori monoaminici ne potenzia l'azione a livello cerebrale. Questo effetto appare associato all'attività antidepressiva. Il meccanismo d'azione comprende anche il blocco dei canali ionici del sodio, del potassio e dei canali NMDA a livello sia centrale che spinale. È noto che gli effetti su noradrenalina, sodio e NMDA sono meccanismi coinvolti nel mantenimento del dolore neuropatico, nella profilassi della cefalea tensiva cronica e nella profilassi dell'emicrania. L'effetto analgesico di amitriptilina non è correlato alle sue proprietà antidepressive.

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

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

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

Le dosi raccomandate sono riportate nel paragrafo 4.2. Per il trattamento della depressione sono state utilizzate dosi massime giornaliere di 200 mg

e, occasionalmente, di 300 mg, in pazienti ospedalieri con depressione severa.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'amitriptilina è assorbita bene per via orale.

Distribuzione

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

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

Amitriptilina e il metabolita principale nortriptilina attraversano la barriera placentare.

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

Biotrasformazione

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

Nortriptilina è un inibitore più potente della ricaptazione della noradrenalina che della ricaptazione della serotonina, mentre amitriptilina inibisce in uguale misura la ricaptazione di noradrenalina e serotonina.

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

Eliminazione

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

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

I livelli plasmatici allo stato stazionario di amitriptilina + nortriptilina vengono raggiunti entro una settimana nella maggior parte dei pazienti, e

i livelli plasmatici allo stato stazionario comprendono parti approssimativamente uguali di amitriptilina e nortriptilina nelle 24 ore dopo trattamento con compresse convenzionali 3 volte al giorno.

Pazienti anziani

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

Ridotta funzione epatica

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

Ridotta funzione renale

L'insufficienza renale non ha alcun effetto sulla cinetica.

Polimorfismo

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

massima raccomandata. È stata osservata una possibile associazione con un effetto sulla fertilità nel ratto, cioè una ridotta percentuale di gravidanze. La ragione di questo effetto sulla fertilità non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua depurata, acido cloridrico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo prima apertura del flacone: 3 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro scuro (color giallo ambra) con contagocce e tappo a vite a prova di bambino.

Il flacone è contenuto in un astuccio di cartone, assieme al foglio illustrativo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani, 20
20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gocce orali soluzione flacone 20 mL AIC n. 045418011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/02/2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco