

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

KANRENOL<sup>®</sup> 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

KANRENOL<sup>®</sup> 25 mg compresse

KANRENOL<sup>®</sup> 100 mg compresse

KANRENOL<sup>®</sup> 200 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

- **KANRENOL 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Un flaconcino di polvere contiene:

*Principio attivo:* Potassio canrenoato 200,0 mg

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

- **KANRENOL 25 mg compresse**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* Potassio canrenoato 25,0 mg

*Eccipienti con effetti noti:* lattosio, sodio, olio di ricino

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

- **KANRENOL 100 mg compresse**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* Potassio canrenoato 100,0 mg

*Eccipienti con effetti noti:* lattosio, sodio, olio di ricino

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

- **KANRENOL 200 mg compresse rivestite con film**

Una compressa contiene:

*Principio attivo:* Potassio canrenoato 200,0 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile

Compresse

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Iperaldosteronismo primario, stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica) ed ipertensione arteriosa essenziale laddove altre terapie non sono risultate sufficientemente efficaci o tollerate.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

- Compresse: secondo parere medico, 50 - 200 mg al giorno, in relazione al tipo ed alla gravità dell'affezione.
- Flaconcino di polvere: 200-600 mg al giorno (1-3 flaconcini) per via endovenosa lenta od in fleboclisi di soluzione fisiologica o glucosata al 5%, senza aggiungere altri prodotti parenterali.

Agitare bene durante la preparazione e prima dell'uso.

Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1  
Insufficienza renale acuta e cronica, anuria, iperpotassiemia, iposodiemia.

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

Poichè possono verificarsi nel corso del trattamento iperpotassiemia, iposodiemia, rialzi azotemici, stati di acidosi metabolica, è necessario controllare con frequenza i tassi ematici di sodio, di potassio, di cloro e la riserva alcalina.

In caso di intervento chirurgico questi controlli devono essere praticati prima dell'intervento stesso.

Il trattamento deve essere sospeso in presenza di una sodiemia inferiore a 126 mEq/l e di una potassiemia superiore a 5,5 mEq/l.

Durante il trattamento deve evitarsi una dieta ricca di potassio.

#### Popolazione pediatrica

Nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

#### Per chi svolge attività sportiva:

L'uso del farmaco senza necessità terapeutica costituisce doping e può determinare comunque positività ai test anti-doping.

KANRENOL 25 mg e 100 mg contengono lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

KANRENOL 25 mg e 100 mg contengono 2 mmol di sodio per compressa. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

KANRENOL 25 mg e 100 mg contengono olio di ricino, che può causare disturbi gastrici e diarrea.

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

I farmaci antipertensivi, specie se ganglioplegici, possono risultare potenziati dalla contemporanea somministrazione del prodotto rendendo necessario l'aggiustamento del dosaggio.

La contemporanea somministrazione di acido acetilsalicilico e/o derivati riduce l'attività diuretica del prodotto.

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

##### Gravidanza

Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

##### Allattamento

Il potassio canrenoato non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Kanrenol non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati vengono riportati secondo le seguenti categorie di frequenza: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $\leq 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### Patologie gastrointestinali :

Raro: nausea, dolori addominali tipo crampi

##### Patologie del sistema nervoso :

Raro: sonnolenza

Occasionalmente, con l'uso di farmaci strutturalmente correlati, sono stati riferiti altri sintomi quali eruzioni cutanee su base allergica, rialzi termici, tendenza all'atassia, ginecomastia, lievi effetti androgeni (irsutismo), disturbi transitori della libido, irregolarità mestruali, di norma tutti reversibili con l'interruzione del trattamento.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per via endovenosa e per fleboclisi è consigliabile non superare il dosaggio giornaliero di 800 mg ed, in ogni caso, è preferibile non iniettare più di 400 mg per volta.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antagonisti dell'aldosterone, codice ATC: C03DA02

Meccanismo d'azione

Il canrenoato di potassio è un derivato degli spironolattoni e corrisponde chimicamente al 3-(3-oxo-17-beta-idrossi-4,6-androstadien-17alfa-il) propionato di potassio.

La sostanza esplica attività diuretica antagonizzando l'aldosterone ed i mineralcorticoidi con meccanismo competitivo a livello del tubulo contorto distale e dotto collettore, con inibizione del riassorbimento di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$  ed in assenza di effetti potassio-disperdenti. A differenza dello spironolattone, il canrenoato di potassio è idrosolubile e, alle stesse dosi, risulta dotato di un'attività più favorevole e più pronta. Per le particolari caratteristiche di biodisponibilità è possibile impiegare dosaggi più ridotti con conseguente diminuzione di effetti collaterali, caratteristica particolarmente vantaggiosa in corso di trattamenti protratti.

#### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Il canrenoato di potassio, dopo somministrazione orale, induce, rispetto allo spironolattone, livelli plasmatici marcatamente superiori di canrenone, il metabolita attivo di ambedue le sostanze. Tale metabolita mostra nell'uomo un picco ematico elevato alla terza-quarta ora, con livelli ancora assai alti alla dodicesima ora e tempo di emivita di diverse ore. Le principali vie di eliminazione sono quelle renale e biliare.

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

I valori di tossicità acuta espressi come DL50 dopo somministrazione per os nel topo e nel ratto sono risultati rispettivamente pari a 1498 mg/Kg e 1656 mg/Kg. Tali studi sono stati eseguiti somministrando il farmaco con dosaggi minimi e massimi corrispondenti a circa 360-1000 volte, per i topi, e 480-1200 volte, per i ratti, il dosaggio medio previsto per l'impiego terapeutico. Il valore di DL 50 per via i.p. nel topo è pari a 135 mg/Kg, nel ratto via i.v. 110 mg/Kg, nel coniglio via i.v. è compreso tra 51 e 75 mg/Kg.

Le prove di tossicità cronica condotte nel ratto e nel cane non hanno evidenziato particolari alterazioni a carico dei vari organi, né alcuna attività carcinogenetica.

Studi eseguiti su ratti e conigli hanno dimostrato che il farmaco non è mutageno né teratogeno.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

- **KANRENOL 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Tris(idrossimetil) amminometano. *Una fiala di solvente contiene:* acqua per preparazioni iniettabili.

- **KANRENOL compresse (25 e 100 mg)**

Amberlite (sale potassico del copolimero acido metacrilico-divinilbenzene), cellulosa microcristallina, glicole propilenico, gomma lacca, idrossipropilmetilcellulosa (E464), lattosio, magnesio stearato, olio di ricino idrogenato, silice precipitata, sodio bicarbonato, titanio biossido.

- **KANRENOL 200 mg compresse rivestite con film**

Cellulosa microcristallina, magnesio stearato, sodio amido glicolato, povidone, copolimero dell'acido metacrilico tipo C, trietilcitrato, polietilenglicole 6000, titanio biossido, simeticone, talco.

### **6.2 Incompatibilità**

- KANRENOL iniettabile: il prodotto va iniettato tale quale o in fleboclisi di soluzione fisiologica o glucosata al 5%, senza aggiungere altri prodotti parenterali.
- KANRENOL compresse: non si conoscono incompatibilità chimiche o chimico-fisiche.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

- Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Astuccio contenente 6 flaconcini (vetro neutro) + 6 fiale (vetro neutro) di solvente da 2 ml
- Compresse  
Astuccio contenente 20 compresse da 25 mg in blister (alluminio/alluminio)  
Astuccio contenente 20 compresse da 100 mg in blister (alluminio/alluminio)  
Astuccio contenente 20 compresse da 200 mg in blister (alluminio/alluminio)

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

TEOFARMA S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

#### **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- “200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 6 flaconcini polvere + 6 fiale solvente da 2 ml - A.I.C.: n. 023745019
- “25 mg compresse” 20 compresse - A.I.C.: n. 023745096
- “100 mg compresse” 20 compresse - A.I.C.: n. 023745072
- “200 mg compresse rivestite con film” 20 compresse - A.I.C.: n. 023745108

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

Data della prima autorizzazione:

- “200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile” 6 flaconcini polvere + 6 fiale solvente da 2 ml : 11 ottobre 1978
- “25 mg compresse” 20 compresse : 03 febbraio 1982
- “100 mg compresse” 20 compresse : 03 febbraio 1982
- “200 mg compresse rivestite con film” 20 compresse : 28 marzo 2001

Data del rinnovo più recente : 01 giugno 2010

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

Determinazione del 7 luglio 2015

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Laroxyl 10 mg compresse rivestite  
Laroxyl 25 mg compresse rivestite  
Laroxyl 40 mg/ml gocce orali soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita di Laroxyl 10 mg contiene:  
amitriptilina cloridrato 11,32 mg (pari ad amitriptilina base 10 mg)

Una compressa rivestita di Laroxyl 25 mg contiene:  
amitriptilina cloridrato 28,3 mg (pari ad amitriptilina base 25 mg)

Un ml di Laroxyl gocce orali soluzione contiene:  
amitriptilina cloridrato 45,28 mg (pari ad amitriptilina base 40 mg).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Comprese rivestite e gocce orali soluzione.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Depressione endogena. Fase depressiva della psicosi maniaco-depressiva. Depressione reattiva. Depressione mascherata. Depressione neurotica. Depressione in corso di psicosi schizofreniche. Depressioni involutive. Depressioni gravi in corso di malattie neurologiche o di altre affezioni organiche.

Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.

Trattamento del dolore neuropatico periferico dell'adulto.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Terapia delle depressioni

##### *Trattamento ambulatoriale*

Il trattamento ambulatoriale comporta la somministrazione di una dose iniziale di 50 mg di Laroxyl al giorno che, secondo la necessità del caso, potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente sino al conseguimento dell'effetto ottimale. Di questa dose, 30 mg vanno somministrati la sera al momento di coricarsi, 10 mg il mattino e 10 mg a mezzogiorno. Nei malati anziani o giovani, posologie più deboli sono in genere sufficienti. La somministrazione delle suddette dosi è attuabile sia con le compresse rivestite di Laroxyl da 25 mg o da 10 mg, sia con la soluzione gocce (una goccia = 2 mg di amitriptilina).

##### *Trattamento ospedaliero*

Terapia iniziale: si inizia con la dose di 25 mg da ripetere 2-4 volte nel corso della giornata (dose totale/die 50-100 mg); in caso di necessità la dose totale giornaliera può essere portata sino a 200-250

mg. Stabilita la dose iniziale ottimale, la si può mantenere per 1-3 settimane, per poi discendere gradualmente sino alla dose efficace di mantenimento.

Terapia di mantenimento: la dose di mantenimento deve essere stabilita caso per caso: generalmente è di 25 mg ripetuta 2-4 volte nella giornata. Nei pazienti giovani ed in quelli anziani spesso sono sufficienti dosi inferiori.

Laroxyl può essere associato ad altri psicofarmaci (neurolettici, tranquillanti, ipnotici) come pure alla terapia fisica.

Nel trattamento di pazienti anziani, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.

#### Profilassi dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti

Il trattamento profilattico dell'emicrania e delle cefalee croniche o ricorrenti prevede la somministrazione di una dose iniziale di 30-50 mg di Laroxyl al giorno che, secondo la necessità del caso, potrà essere ridotta oppure aumentata progressivamente sino al conseguimento dell'effetto ottimale.

Di questa dose, la frazione posologica maggiore va somministrata la sera al momento di coricarsi, una seconda al mattino ed una terza a mezzogiorno. Nei malati anziani o giovani, posologie più deboli sono in genere sufficienti. La somministrazione delle suddette dosi è attuabile sia con le compresse rivestite di Laroxyl, da 25 mg e 10 mg, sia con la soluzione gocce (una goccia = 2 mg di amitriptilina).

#### Trattamento del dolore neuropatico

Il trattamento deve iniziare a basse dosi: da 12,5 mg a 25 mg al giorno per una settimana. La dose è poi aumentata tutte le settimane con incrementi graduali da 12,5 mg a 25 mg a seconda della tollerabilità.

La posologia è individuale e varia da 50 mg a 150 mg al giorno e deve tenere conto di eventuali trattamenti analgesici associati.

La terapia di mantenimento deve essere condotta alla più bassa dose efficace, valutando periodicamente l'opportunità di un'interruzione del trattamento.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Glaucoma. Ipertrofia prostatica, stenosi pilorica e altre affezioni stenose dell'apparato gastro-enterico e genito-urinario. Malattie epatiche. Insufficienza cardiaca. Disturbi del ritmo e della conduzione miocardica. Periodo di recupero post-infartuale.

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

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 foto-sensibilizzazione; è possibile l'ipersensibilità crociata tra i vari composti triciclici ad azione antidepressiva.

Si tenga inoltre presente che il preparato può causare indesiderati effetti neuro-psichici come la comparsa di reazioni ipomaniacali e l'attivazione di quadri schizofrenici latenti; ciò deve essere tenuto presente, tra l'altro, nella definizione dello schema posologico che, sebbene strettamente individuale, dovrà essere in generale quello che consente l'assunzione della dose minima efficace.

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 Laroxyl 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 negli anziani, nei pazienti ipertiroidei o in trattamento con ormoni tiroidei ovvero in quelli che assumono il medicamento antidepressivo ad alte dosi.

Gli antidepressivi triciclici possono abbassare la soglia convulsiva. Il loro impiego, quindi, negli epilettici e nei pazienti con affezioni cerebrali organiche o con predisposizione alle convulsioni è consentito solo sotto stretta sorveglianza del medico.

Per i suoi evidenti effetti anticolinergici il preparato deve essere somministrato con attenzione negli anziani e in tutti quei pazienti (come quelli con affezioni oculari, gastro-enteriche, ecc...) nei quali può risultare dannosa un'eccessiva attività parasimpaticolitica.

Gli antidepressivi triciclici non devono essere utilizzati per il trattamento di bambini e adolescenti sotto i 18 anni. Gli studi condotti nella depressione in bambini di questo gruppo di età non hanno dimostrato l'efficacia per questa classe di farmaci.

#### *Ideazione/Comportamento suicidario*

##### **Suicidio/Ideazione suicidaria**

La depressione e' 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 possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle immediatamente successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica in generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del miglioramento.

Altre patologie psichiatriche per le quali Laroxyl e' prescritto possono anche essere associate ad un aumentato rischio di comportamento suicidario. Inoltre, queste patologie possono essere associate al disturbo depressivo maggiore. Quando si trattano pazienti con disturbi depressivi maggiori si devono, pertanto, osservare le stesse precauzioni seguite durante il trattamento di pazienti con altre patologie psichiatriche.

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 farmacologia con antidepressivi deve essere sempre associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (o chi si prende cura di loro) dovrebbero essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari o di cambiamenti comportamentali.

Inoltre, gli antidepressivi triciclici sono associati ad un rischio di eventi avversi cardiovascolari in tutti i gruppi di età. Deve essere tenuto presente che 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.

#### **Prolungamento dell'intervallo QT**

Sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e aritmia durante il periodo di post-marketing. Si consiglia cautela per i pazienti con bradicardia rilevante o per i pazienti con un'insufficienza cardiaca scompensata, o in pazienti che assumono farmaci che prolungano l'intervallo

QT. I disturbi elettrolitici (ipokaliemia, iperkaliemia, ipomagnesiemia) sono condizioni che aumentano il rischio proaritmico.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

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

Laroxyl compresse rivestite contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

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

- Inibitori delle monoaminossidasi: gli antidepressivi triciclici non debbono 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.

-Farmaci ipotensivi: gli antidepressivi triciclici bloccano il recupero sinaptico della guanetidina e di altri ipotensivi con analogo meccanismo d'azione, riducendone l'attività terapeutica.

-Farmaci simpaticomimetici: durante il trattamento non debbono, in generale, essere somministrati farmaci simpaticomimetici i cui effetti, specie quelli sul cuore e sul circolo, possono essere sensibilmente accentuati. L'associazione tra amitriptilina e L-dopa facilita la comparsa di ipotensione e di aritmie cardiache. I pazienti che debbano far uso di decongestionanti nasali e dei prodotti usati nella cura dell'asma e delle pollinosi contenenti sostanze simpaticomimetiche andranno attentamente monitorati e dovranno, comunque, attenersi scrupolosamente agli schemi posologici consigliati.

-Farmaci anticolinergici: attenzione richiede l'impiego di farmaci parasimpaticolitici, specie quelli utilizzati nella terapia del morbo di Parkinson.

-Sostanze ad azione depressiva sul S.N.C.: gli antidepressivi triciclici possono accentuare l'azione di tali farmaci come gli ipnotici, sedativi, ansiolitici ed anestetici. Il trattamento antidepressivo dovrebbe essere sospeso quanto più precocemente consentito dalla situazione clinica prima di un intervento chirurgico di elezione.

-Altri farmaci: i farmaci triciclici, per la loro azione anticolinergica, possono prolungare il tempo di svuotamento gastrico; alcune sostanze, come la L-dopa ed il fenilbutazone, possono essere trattenuti per un periodo sufficiente alla loro inattivazione nello stomaco.

-I barbiturici, per il loro effetto induttivo sui sistemi microsomiali del fegato, possono stimolare il metabolismo del farmaco mentre varie fenotiazine, l'aloiperidolo e la cimetidina ne possono ritardare l'eliminazione aumentandone la concentrazione ematica. Il legame dell'amitriptilina con le proteine del plasma può essere ridotto per competizione dalla fenitoina, il fenilbutazone, l'aspirina, la scopolamina e le fenotiazine.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Non essendo disponibili, a tutt'oggi, dati sufficienti relativi all'impiego degli antidepressivi triciclici nelle donne in stato di gravidanza, Laroxyl andrà utilizzato solo se il potenziale beneficio per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Dati epidemiologici hanno suggerito che l'uso di SSRI in gravidanza, soprattutto verso la fine della gravidanza, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi ogni 1000 gravidanze. In generale si verificano 1-2 casi di PPHN ogni 1000 gravidanze.

L'amitriptilina è escreta nel latte materno. In considerazione delle potenziali reazioni avverse serie nei neonati, si deve decidere se interrompere l'allattamento o l'uso del farmaco.

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

Il prodotto può indurre turbe della visione, attenuare la prontezza dei riflessi ed interferire sul normale grado di vigilanza; di ciò debbono essere avvertiti coloro che conducono autoveicoli o altri macchinari o svolgono lavori pericolosi.

## 4.8 Effetti indesiderati

### *Effetti indesiderati legati alla classe farmacologica*

Studi epidemiologici, condotti soprattutto in pazienti di 50 anni ed oltre trattati con SSRI e antidepressivi triciclici, hanno mostrato un aumento del rischio di fratture delle ossa in questi pazienti. Il meccanismo connesso a questo rischio non è noto.

Durante la terapia con amitriptilina sono stati segnalati con varia intensità e frequenza i seguenti effetti collaterali:

-Effetti anticolinergici: secchezza delle fauci, visione indistinta, midriasi, ipertono oculare, cicloplegia, stipsi, disuria, ritenzione urinaria

- Patologie cardiache: ipotensione ortostatica, tachicardia, ipertensione, turbe del ritmo e della conduzione, arresto cardiaco, appiattimento dell'onda T ed altre modificazioni del tracciato E.C.G.; prolungamento QT all'elettrocardiogramma (frequenza comune); insufficienza cardiaca; infarto miocardico; ictus.

- Patologie del sistema nervoso: cefalea, modificazioni dell'E.E.G.; vertigini, tremori, atassia, disartria o altri segni extrapiramidali, convulsioni, parestesie alle estremità e neuropatie periferiche

- Disturbi psichiatrici : sedazione, sonnolenza, astenia ovvero ansietà, agitazione, stati confusionali allucinazioni visive, euforia, reazioni ipomaniacali, viraggio verso la fase maniacale in soggetti con psicosi bipolari, esacerbazione di stati psicotici. Le manifestazioni psicotiche possono essere trattate riducendo il dosaggio o associando un fenotiazinico alla terapia antidepressiva.

Rari: ideazione/comportamento suicidario (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

- Patologie gastroenteriche: anoressia, nausea, vomito, diarrea; stomatiti, adeniti sublinguali e parotidite; ittero e modificazione degli indici di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi, della fosfatasi alcalina, ecc...)

- Patologie endocrine: ginecomastia, galattorrea, alterazioni della libido, variazioni del tasso glicemico, aumento del peso corporeo

- Patologie del sistema emolinfopoietico: eosinofilia, depressione midollare con agranulocitosi, trombocitopenia e porpora

- Disturbi del sistema immunitario: prurito, orticaria, eritemi, petecchie, edema generalizzato o localizzato alla faccia e alla lingua.

- Disturbi del metabolismo e della nutrizione: iponatremia.

- Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: sudorazione.

La comparsa di importanti effetti collaterali richiede sempre l'interruzione del trattamento; gli effetti collaterali di minore importanza, come quelli anticolinergici, possono attenuarsi durante la terapia o essere controllati con opportuni aggiustamenti del dosaggio.

In soggetti predisposti possono manifestarsi reazioni di ipersensibilità.

Sintomi da sospensione del farmaco: l'improvvisa sospensione dopo somministrazione prolungata può determinare nausea, cefalea e malessere. La riduzione graduale della dose può produrre, entro due settimane, sintomi transitori quali irritabilità, agitazione, disturbi del sonno e dell'attività onirica.

Sono stati riportati rari casi di stati maniacali o ipomaniacali entro 2-7 giorni dall'interruzione della terapia con antidepressivi triciclici.

### 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

[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

## 4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di amitriptilina cloridrato può manifestarsi con: secchezza delle fauci, midriasi, tachicardia ed aritmia, ipotensione, depressione respiratoria, ritenzione urinaria e, nei casi di sovradosaggio massiccio, coma, convulsioni ed allucinazioni.

Il trattamento è sintomatico. La lavanda gastrica può essere utile, poiché le proprietà anticolinergiche dell'amitriptilina ne rallentano l'assorbimento.

E' possibile somministrare neostigmina (Prostigmina) per lenta infusione endovenosa, con monitoraggio elettrocardiografico continuo, al fine di contrastare gli effetti cardiaci; tale trattamento può essere ripetuto, se necessario, a intervalli di mezz'ora. L'ipotensione dovrebbe essere trattata con metaraminolo. Le convulsioni possono essere controllate con diazepam o fenobarbital.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antidepressivo, codice ATC: N06AA09

Specialità medicinale contenente amitriptilina, un antidepressivo appartenente al gruppo dei triciclici; tale sostanza è caratterizzata dal punto di vista farmacologico da un'evidente attività anticolinergica e da un'azione inibente la ricaptazione di vari neurotrasmettitori a livello presinaptico. L'amitriptilina esercita inoltre alla periferia un effetto adrenolitico, mediante il blocco degli alfa-1-recettori.

L'esatto meccanismo antidepressivo di tale farmaco non è completamente chiarito sebbene si ritenga che esso sia da ricollegarsi, per la maggior parte, all'aumentata concentrazione di amine cerebrali (noradrenalina, serotonina) negli spazi sinaptici.

L'amitriptilina ha la sua principale indicazione clinica nel trattamento della depressione endogena, ma è risultata efficace anche in sindromi depressive di altra natura e nella cura di affezioni di interesse psichiatrico, neurologico o internistico, il cui decorso è accompagnato o complicato da depressione. Il massimo effetto terapeutico si verifica, in genere, entro due settimane o più dall'inizio della terapia. Laroxyl è inoltre indicato nel trattamento profilattico dell'emigrania e delle cefalee croniche o ricorrenti.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'amitriptilina è assorbita bene per via orale, si lega in alta percentuale alle proteine del plasma e subisce l'azione degli enzimi microsomiali del fegato. Sono stati identificati otto metaboliti: derivati demetilati, idrossilati, coniugati o N-ossidati; il metabolita demetilato, la nortriptilina, è terapeuticamente attivo. L'emivita media di una dose singola è di 16 ore. Il 95% della dose somministrata viene eliminato per via renale e tale processo (pH dipendente) è più rapido in urina acida. Nei soggetti normali trattati con dosi ripetute, il farmaco viene inattivato ed escreto entro una settimana dalla fine della terapia. Come per la maggior parte degli antidepressivi, l'amitriptilina viene metabolizzata più lentamente nei soggetti anziani.

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

Tossicità acuta dell'amitriptilina:

- DL<sub>50</sub> per os nel ratto maschio pari a 900 mg/kg
- DL<sub>50</sub> per os nel ratto femmina pari a 825 mg/kg
- DL<sub>50</sub> per os nel coniglio pari a 322 mg/kg

Tossicità subacuta dell'amitriptilina:

dopo somministrazione di 10 mg/kg per sonda esofagea nel coniglio, cinque volte la settimana, per quattro settimane, non sono comparsi effetti collaterali degni di nota.

Tossicità cronica dell'amitriptilina:

dopo somministrazione da 6 a 18 mg/kg nel ratto, per 6 settimane, non sono comparsi effetti sulla motilità, sull'aumento ponderale, su vari parametri di laboratorio (SGOT e SGPT), sul tasso di mortalità negli animali considerati.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## 6.1 Elenco degli eccipienti

### *Laroxyl 10 mg compresse rivestite*

amido di mais; **lattosio monoidrato**; povidone; magnesio stearato; talco; gomma arabica, nebulizzato essiccato; etilcellulosa; lacca di copolimero; amido di riso, ossido di ferro rosso (E172); titanio diossido; paraffina liquida leggera; paraffina solida; **saccarosio**.

### *Laroxyl 25 mg compresse rivestite*

amido di mais; **lattosio monoidrato**; povidone; magnesio stearato; talco; gomma arabica, nebulizzato essiccato; etilcellulosa; lacca di copolimero; amido di riso, ossido di ferro rosso (E172); titanio diossido; paraffina liquida leggera; paraffina solida; **saccarosio**.

### *Laroxyl 40 mg/ml gocce orali soluzione*

acqua depurata, acido cloridrico.

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

compresse rivestite: 5 anni  
gocce orali soluzione: 3 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto della confezione

### *Compresse rivestite*

blister costituiti da materiale plastico termoformato accoppiato con nastro di alluminio. I blister sono contenuti in un astuccio di cartone, assieme al foglietto illustrativo.

### *Gocce orali soluzione*

flacone di vetro scuro (color giallo ambra), III classe idrolitica, con contagocce e tappo a vite di materiale termoplastico. Il flacone è contenuto in un astuccio di cartone, assieme al foglietto illustrativo.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Teofarma S.r.l. – Via F.lli Cervi, 8 – 27010 Valle Salimbene (PV)

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

25 compresse rivestite 25 mg	AIC n° 019906015
30 compresse rivestite 10 mg	AIC n° 019906027
Gocce orali soluzione flacone 20 ml	AIC n° 019906054

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

Data della prima autorizzazione:

Laroxyl 10 mg compresse rivestite: 26/04/1962

Laroxyl 25 mg compresse rivestite: 26/04/1962

Laroxyl gocce orali soluzione: 24/03/1975

Data del rinnovo più recente : Giugno 2010

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

10 Aprile 2018