

PROYECTO DE PROSPECTO

Tryptanol 25-75 **Amitriptilina Clorhidrato 25 - 75 mg** **Comprimidos Recubiertos**

Industria Argentina
EXPENDIO BAJO RECETA ARCHIVADA Psi. IV



FÓRMULA

Tryptanol 25: cada Comprimido Recubierto contiene: Amitriptilina Clorhidrato 25 mg.
Excipientes: Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro, Almidón de Maíz Pregelatinizado, Anhídrido Silícico Coloidal, Lactosa, Ácido Esteárico, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry II YS 30-18056 White (*1), Amarillo 10 Óxido Férrico y Opadry II YS 19-19054 Clear (*2).

(*1) Opadry II YS 30-18056 White contiene: Lactosa, Hipromelosa; Dióxido de Titanio, Triacetina.

(*2) Opadry II YS 19-19054 Clear contiene: Hipromelosa; Maltodextrina, Triacetina.

Tryptanol 75: cada Comprimido Recubierto contiene: Amitriptilina Clorhidrato 75 mg.
Excipientes: Fosfato Dibásico de Calcio Anhidro, Almidón de Maíz Pregelatinizado, Anhídrido Silícico Coloidal, Lactosa, Ácido Esteárico, Estearato de Magnesio, Celulosa Microcristalina, Opadry 85F28751 White (*), Amarillo Ocaso F.C.F.

(*) Opadry 85F28751 White contiene: Alcohol Polivinílico, Dióxido de Titanio, Polietilenglicol, Talco.

Este Medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas (antidepresivo tricíclico). Código ATC: N06AA09.

INDICACIONES

Tryptanol 25 - 75 está indicado para:

- el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos
- el tratamiento del dolor neuropático en adultos
- el tratamiento profiláctico de la cefalea crónica tipo tensional en los adultos
- el tratamiento profiláctico de la migraña en adultos
- el tratamiento de la enuresis nocturna en los niños de edad igual o superior a 6 años cuando se haya descartado patología orgánica, incluido espina bífida y alteraciones relacionadas, y no se haya logrado una respuesta con ninguno de los demás tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, incluidos antiespasmódicos y productos relacionados con la vasopresina. Este medicamento sólo debe prescribirlo un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la enuresis persistente.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción farmacológica

La Amitriptilina es un antidepresivo tricíclico y un analgésico. Tiene marcadas propiedades anticolinérgicas y sedantes. Evita la recaptación y, por lo tanto, la inactivación de la noradrenalina y la serotonina en las terminaciones nerviosas. La prevención de la recaptación de estos neurotransmisores de las monoaminas potencia su acción en el cerebro, lo que parece asociarse a la actividad antidepresiva.

El mecanismo de acción también incluye efectos bloqueantes sobre los canales iónicos del sodio, el potasio y del ácido N-metil-D- Aspártico (NMDA), tanto a nivel central como medular. Se sabe que los efectos sobre la noradrenalina, el sodio y el NMDA son mecanismos implicados en el mantenimiento del dolor neuropático, la prevención de la cefalea crónica tipo tensional y la profilaxis de la migraña. El efecto reductor del dolor de la Amitriptilina no está vinculado a sus propiedades antidepresivas.

Los antidepresivos tricíclicos tienen afinidad por los receptores muscarínicos e histamínicos H1 en diversos grados.

Los efectos antidepresivos y analgésicos suelen establecerse al cabo de 2-4 semanas; la acción sedante no es retardada.

Farmacocinética

Absorción

La administración oral de comprimidos recubiertos de 25 mg genera concentraciones plasmáticas máximas (C_{máx}) al cabo de unas 4 horas (tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima: $3,89 \pm 1,87$ horas). Tras la administración oral de 50 mg, se observó una C_{máx} media de $30,95 \pm 9,61$ ng/ml. La biodisponibilidad oral absoluta media es del 53 %.

Tras la administración oral de 50 mg, la Amitriptilina se absorbe de forma lenta, pero completa. Debido al frecuente paso por el tracto gastrointestinal retrasado, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 a 5 (y hasta 8) horas.

La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 50 % de la inyección intravenosa.

Distribución

El volumen de distribución aparente estimado tras la administración intravenosa es de $1.221 \text{ l} \pm 280 \text{ l}$.

La unión a proteínas plasmáticas es de alrededor del 95 %.

La Amitriptilina y su principal metabolito, la nortriptilina, atraviesan la barrera placentaria.

En las madres lactantes, la Amitriptilina y la nortriptilina se excretan en pequeñas cantidades con la leche materna. El cociente de concentración en la leche / concentración en el plasma en las mujeres es de aproximadamente 1:1. La exposición diaria estimada en el lactante (Amitriptilina + nortriptilina) es de un promedio del 2 % de la correspondiente dosis de Amitriptilina materna relacionada con el peso (en mg/kg).

Metabolismo o Biotransformación

El metabolismo *in vitro* de la Amitriptilina tiene lugar principalmente mediante desmetilación (CYP2C19, CYP3A4) e hidroxilación (CYP2D6), seguidas de conjugación con ácido glucurónico. Otras isoenzimas implicadas son CYP1A2 y CYP2C9. El metabolismo está sujeto a polimorfismo genético. El principal metabolito activo es la amina secundaria nortriptilina.

La nortriptilina es un inhibidor más potente de la captación de noradrenalina que de la de serotonina, mientras que la Amitriptilina inhibe por igual la captación de noradrenalina y serotonina. Otros metabolitos como la cis- y trans-10-hidroxiamitriptilina y la cis- y trans-10-hidroxinortriptilina tienen el mismo perfil que la nortriptilina, pero considerablemente más débil. La desmetilnortriptilina y el N-óxido de Amitriptilina solo se encuentran en el plasma en cantidades ínfimas; el último es prácticamente inactivo. Todos los metabolitos son menos

anticolinérgicos que la Amitriptilina y la nortriptilina. En el plasma, domina la cantidad total de 10-hidroxinortriptilina, pero la mayoría de los metabolitos son conjugados.

Eliminación

La vida media de eliminación de la Amitriptilina tras su administración oral es de aproximadamente 25 horas ($24,65 \pm 6,31$ horas). El *clearance* sistémico medio es de $39,24 \pm 10,18$ l/h.

La excreción tiene lugar principalmente a través de la orina. La eliminación renal de Amitriptilina inalterada es insignificante (alrededor del 2 %).

En la mayoría de los pacientes, las concentraciones plasmáticas de Amitriptilina + nortriptilina alcanzan el estado estacionario en un plazo de una semana, en el que la concentración plasmática consta de aproximadamente partes iguales de Amitriptilina y nortriptilina a lo largo de todo el día tras el tratamiento con comprimidos convencionales 3 veces al día.

Pacientes de edad avanzada

Se han demostrado vidas medias más prolongadas y valores reducidos de *clearance* oral debido a una velocidad de metabolismo más baja en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

La insuficiencia hepática puede reducir la extracción hepática y dar lugar a concentraciones plasmáticas más altas, por lo que se debe tener precaución al pautar las dosis para estos pacientes.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal no influye sobre la cinética.

Polimorfismo

El metabolismo está sujeto a polimorfismo genético (CYP2D6 y CYP2C19).

Datos preclínicos sobre seguridad

La Amitriptilina inhibió los canales iónicos, que son los responsables de la repolarización cardíaca (canales hERG), en el intervalo micromolar alto de las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por lo tanto, la Amitriptilina puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas.

El potencial genotóxico de la Amitriptilina se ha investigado en varios estudios *in vitro* e *in vivo*. Aunque estas investigaciones mostraron resultados parcialmente contradictorios, en particular no se puede excluir un potencial para inducir aberraciones cromosómicas. No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

En los estudios de reproducción, no se observaron efectos teratógenos en ratones, ratas ni conejos cuando se administró Amitriptilina por vía oral en dosis de 2 - 40 mg/kg/día (hasta 13 veces la dosis máxima de Amitriptilina recomendada en los seres humanos de 150 mg/día o de 3 mg/kg/día en un paciente de 50 kg). No obstante, los datos bibliográficos sugieren un riesgo de malformaciones y de retrasos en la osificación en ratones, hámster, ratas y conejos con dosis 9 - 33 veces la dosis máxima recomendada. Hubo una posible asociación con un efecto sobre la fertilidad en ratas, en concreto, una tasa de gestación más baja. Se desconoce el motivo de este efecto sobre la fertilidad.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se adaptará según criterio médico al cuadro clínico del paciente. Como posología de orientación se aconseja:

Trastorno depresivo mayor

Adultos

Inicialmente, 25 mg 2 veces al día (50 mg al día). Si es necesario, la dosis se puede aumentar en 25 mg en días alternos, hasta un máximo de 150 mg al día divididos en dos tomas.

La dosis de mantenimiento es la misma que la dosis eficaz más baja.

Pacientes de edad avanzada mayores de 65 años y pacientes con enfermedad cardiovascular

Inicialmente, 10 mg - 25 mg al día.

La dosis diaria puede aumentarse hasta 100 mg - 150 mg divididos en dos tomas, en función de la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad. Las dosis superiores a 100 mg se deben usar con precaución. La dosis de mantenimiento es la misma que la dosis eficaz más baja.

Población pediátrica

No se debe utilizar Amitriptilina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia a largo plazo.

Duración del tratamiento

El efecto antidepresivo suele establecerse al cabo de 2 - 4 semanas. El tratamiento con antidepresivos es sintomático, por lo que se debe continuar durante un periodo de tiempo apropiado, generalmente de hasta 6 meses después de la recuperación, con el fin de evitar recaídas.

Dolor neuropático, tratamiento profiláctico de la cefalea crónica tipo tensional y tratamiento profiláctico de la migraña

La dosis debe ajustarse de forma individualizada en cada paciente, hasta aquella que proporcione una adecuada analgesia y, de haber reacciones adversas al medicamento, sean mínimas y tolerables. En general, se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el periodo de tiempo más corto necesario para tratar los síntomas.

Adultos

Las dosis recomendadas son de 25 mg - 75 mg al día por la noche. Dosis superiores a 100 mg se deben utilizar con precaución.

La dosis inicial debe ser de 10 mg-25 mg por la noche. Las dosis pueden aumentarse en 10 mg o 25 mg cada 3 - 7 días, según se toleren.

La dosis se puede tomar una vez al día o dividirse en dos tomas. No se recomienda una dosis única superior a 75 mg.

El efecto analgésico suele observarse al cabo de 2 - 4 semanas de dosificación.

Pacientes de edad avanzada mayores de 65 años y pacientes con enfermedad cardiovascular

Se recomienda una dosis inicial de 10 mg - 25 mg por la noche.

Las dosis superiores a 75 mg se deben usar con precaución.

En general, se recomienda iniciar el tratamiento en el intervalo posológico más bajo recomendado para los adultos. La dosis se puede aumentar en función de la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad.

Población pediátrica

No se debe utilizar Amitriptilina en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia a largo plazo.

Duración del tratamiento

Dolor neuropático

El tratamiento es sintomático, por lo que se debe continuar durante un periodo de tiempo apropiado. En muchos pacientes, la terapia puede ser necesaria durante varios años. Se recomienda realizar reevaluaciones periódicas para confirmar que sigue siendo apropiado para el paciente continuar con el tratamiento.

Tratamiento profiláctico de la cefalea crónica tipo tensional y tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.

El tratamiento se debe continuar durante un periodo de tiempo apropiado. Se recomienda realizar reevaluaciones periódicas para confirmar que sigue siendo apropiado para el paciente continuar con el tratamiento.

Enuresis nocturna

Población pediátrica

Dosis recomendadas:

- niños de 6 a 10 años: 10 mg - 20 mg al día. Para este grupo etario convendría utilizar una forma farmacéutica más apropiada.
- niños de edad igual o superior a 11 años: 25 mg – 50 mg al día

La dosis se debe aumentar gradualmente.

Las dosis se administrarán de 1 hora a 1 hora y media antes de acostarse.

Se debe realizar un ECG antes del inicio de la terapia con Amitriptilina para descartar un síndrome del QT largo.

La duración máxima del ciclo de tratamiento no debe superar los 3 meses.

Si son necesarios ciclos repetidos de Amitriptilina, se debe realizar una revisión médica cada 3 meses.

Cuando se interrumpa el tratamiento, la Amitriptilina se debe retirar gradualmente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Este medicamento se puede administrar en sus dosis habituales a los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Es aconsejable una dosificación cuidadosa y, si es posible, una determinación de los niveles séricos.

Inhibidores de la enzima de CYP2D6 del citocromo P450

Dependiendo de la respuesta individual del paciente, se debe considerar una dosis más baja de Amitriptilina si se añade un inhibidor potente de CYP2D6 (por ejemplo, bupropion, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con Amitriptilina.

Metabolizadores lentos conocidos de CYP2D6 o CYP2C19

Estos pacientes pueden tener concentraciones plasmáticas más altas de Amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada.

Modo de administración

Tryptanol 25 - 75 se administra por vía oral.

Los comprimidos se deben ingerir con suficiente cantidad de líquido.

Suspensión del tratamiento

Cuando se interrumpa el tratamiento, el fármaco se debe retirar gradualmente a lo largo de varias semanas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infarto de miocardio reciente. Cualquier grado de bloqueo cardíaco o trastornos del ritmo cardíaco e insuficiencia arterial coronaria.

El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado.

La administración simultánea de Amitriptilina e IMAO puede causar un síndrome serotoninérgico (una combinación de síntomas, entre los que pueden encontrarse agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia).

El tratamiento con Amitriptilina puede instaurarse 14 días después de la suspensión de los IMAO no selectivos irreversibles y como mínimo un día después de la suspensión del IMAO reversible moclobemida. El tratamiento con IMAO puede introducirse 14 días después de la suspensión de la Amitriptilina.

Hepatopatía grave.

Niños menores de 6 años.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Es probable que con dosis altas se produzcan arritmias cardíacas e hipotensión grave. También pueden producirse en pacientes con cardiopatía pre-existente tratados con dosis normales.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y arritmias durante el periodo poscomercialización. Se aconseja tener precaución con los pacientes con bradicardia significativa, con insuficiencia cardíaca descompensada o en tratamiento concurrente con fármacos que prolongan el QT. Se sabe que las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) son situaciones que aumentan el riesgo proarrítmico.

La administración de anestésicos durante la terapia con antidepresivos tri / tetracíclicos puede aumentar el riesgo de arritmias e hipotensión. Si es posible, suspender este medicamento varios días antes de la intervención quirúrgica; en caso de intervención quirúrgica urgente inevitable, se debe informar al anestesista de que el paciente está recibiendo este tratamiento.

Suicidio / pensamientos de suicidio

La depresión se asocia a un riesgo aumentado de pensamientos de suicidio, daño autoinfligido y suicidio (episodios relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que es posible que no se produzca una mejoría durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe vigilar estrechamente a los pacientes hasta que aparezca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las etapas tempranas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos o intentos de suicidio y se deben vigilar con cuidado durante el tratamiento. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo sobre fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un riesgo aumentado de conductas suicidas con los antidepresivos, en comparación con el placebo, en los pacientes menores de 25 años.

La terapia farmacológica se debe acompañar de una estrecha supervisión de los pacientes y, en particular, de los de alto riesgo, especialmente en las fases tempranas del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a sus cuidadores) de la necesidad de vigilar cualquier indicio de empeoramiento clínico, conductas o pensamientos suicidas y cambios comportamentales inusuales y de buscar ayuda médica de inmediato si aparecen estos síntomas.

Generales

Es necesario tener especial cuidado si se administra Amitriptilina a pacientes hipertiroideos o tratados con medicación para la tiroides, ya que pueden producirse arritmias cardíacas.

Los pacientes de edad avanzada son especialmente propensos a la hipotensión ortostática.

Este medicamento se debe usar con precaución en los pacientes con trastornos convulsivos, retención urinaria, hipertrofia prostática, hipertiroidismo, sintomatología paranoide y hepatopatía o enfermedad cardiovascular avanzada, estenosis pilórica e íleo paralítico.

En los pacientes con el raro rasgo de cámara anterior estrecha o ángulo cameral estrecho, pueden producirse ataques de glaucoma agudo debido a dilatación de la pupila.

En los pacientes con trastorno maniaco-depresivo, puede producirse un cambio hacia la fase maníaca; la Amitriptilina se debe suspender si el paciente entra en fase maníaca.

Tal como se ha descrito con otros psicotrópicos, la Amitriptilina puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, haciendo necesario un ajuste del tratamiento hipoglucemiante en los pacientes con diabetes; además, la enfermedad depresiva puede afectar por sí misma al balance de glucosa de los pacientes.

Se ha notificado hiperpirexia con los antidepresivos tricíclicos cuando estos se administran con medicamentos con propiedades anticolinérgicas o neurolépticas, especialmente en condiciones climatológicas cálidas.

Tras la administración prolongada, la interrupción brusca del tratamiento puede producir síntomas de abstinencia como cefalea, malestar general, insomnio e irritabilidad.

La Amitriptilina se debe usar con precaución en los pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Enuresis nocturna

Se debe realizar un ECG antes del inicio de la terapia con Amitriptilina para descartar un síndrome del QT largo.

Para la enuresis, no se debe combinar Amitriptilina con un fármaco anticolinérgico.

Durante las fases tempranas del tratamiento con antidepresivos para trastornos distintos de la depresión también pueden producirse pensamientos y conductas suicidas; por lo tanto, al tratar a los pacientes con enuresis, se deben observar las mismas precauciones que al tratar a los pacientes con depresión.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidas reacciones a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, en asociación al tratamiento con amitriptilina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el plazo de 2 a 6 semanas.

En el momento de la prescripción, se advertirá a los pacientes acerca de los signos y síntomas y se les vigilará estrechamente para detectar reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, debe retirarse inmediatamente, no debe reanudarse el tratamiento en este paciente en ningún momento y debe considerarse un tratamiento alternativo (según proceda).

Población pediátrica

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo en niños y adolescentes con respecto a crecimiento, maduración y desarrollo cognitivo y de comportamiento

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Potencial de la Amitriptilina para afectar a otros medicamentos

Combinaciones contraindicadas

- IMAO (tanto no selectivos como selectivos A [moclobemida) y B [selegilina]): riesgo de “síndrome serotoninérgico”.

Combinaciones no recomendadas

- Agentes simpaticomiméticos: la Amitriptilina puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, la efedrina, la isoprenalina, la noradrenalina, la fenilefrina y la fenilpropanolamina (por ejemplo, como parte de la composición de anestésicos locales y generales y descongestionantes nasales).

- Bloqueantes neuronales adrenérgicos: los antidepresivos tricíclicos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antihipertensivos de acción central como la guanetidina, la

betanidina, reserpina, clonidina y metildopa. Es aconsejable revisar toda la terapia antihipertensiva durante el tratamiento con antidepresivos tricíclicos.

- Agentes anticolinérgicos: los antidepresivos tricíclicos pueden potenciar los efectos de estos fármacos sobre el ojo, el sistema nervioso central, el intestino y la vejiga; se debe evitar su uso concomitante debido a un riesgo aumentado de íleo paralítico, hiperpirexia, etc.

-Fármacos que prolongan el intervalo QT: incluyendo antiarrítmicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), cisaprida, halofantrina y sotalol, pueden aumentar la probabilidad de arritmias ventriculares cuando se toman con antidepresivos tricíclicos.

Tomar precaución cuando se usen Amitriptilina y metadona concomitantemente debido a la posibilidad de efectos aditivos sobre el intervalo QT y el riesgo aumentado de efectos cardiovasculares graves.

También se aconseja precaución en la administración concomitante de Amitriptilina y diuréticos inductores de hipopotasemia (por ejemplo, furosemida).

- Tioridazina: se debe evitar la administración concomitante de Amitriptilina y tioridazina (sustrato de CYP2D6) debido a la inhibición del metabolismo de la tioridazina y el consiguiente riesgo aumentado de efectos adversos cardíacos.

- Tramadol: el uso concomitante de tramadol (un sustrato de CYP2D6) y antidepresivos tricíclicos (ATC), como la Amitriptilina, aumenta el riesgo de convulsiones y síndrome serotoninérgico. Además, esta combinación puede inhibir el metabolismo del tramadol a su metabolito activo, con el consiguiente aumento de las concentraciones de tramadol y la posibilidad de causar toxicidad por opiáceos.

- Antifúngicos: como el fluconazol y la terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los antidepresivos tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncope y *Torsade de pointes*.

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

- Depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): la Amitriptilina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del SNC.

Potencial de otros medicamentos para afectar a la Amitriptilina

Los antidepresivos tricíclicos, incluida la Amitriptilina, se metabolizan fundamentalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP2C19, que son polimórficas en la población. Otras isoenzimas implicadas en el metabolismo de la Amitriptilina son CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9.

Inhibidores de CYP2D6: diversos fármacos como los neurolépticos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los betabloqueantes y los antiarrítmicos, pueden inhibir a la isoenzima CYP2D6. Algunos ejemplos de inhibidores potentes de CYP2D6 son el bupropion, la fluoxetina, la paroxetina y la quinidina. Estos fármacos pueden producir una sustancial disminución del metabolismo de los ATC y un marcado aumento de sus concentraciones plasmáticas. Siempre que se administre un ATC concomitantemente con otro fármaco que es un inhibidor conocido de CYP2D6, se debe considerar la monitorización de las concentraciones plasmáticas del ATC. Puede ser necesario ajustar la dosis de Amitriptilina.

Además, algunos fármacos inhiben la actividad de esta isoenzima y por consiguiente colocando a los metabolizadores intermedios en el mismo plano que los metabolizadores más pobres. Los individuos que demuestran estabilidad a una dosis determinada del antidepresivo tricíclico pueden desarrollar marcada toxicidad si se los somete a tratamiento concomitante con uno de estos fármacos inhibidores. Los medicamentos que bloquean el citocromo P450 2D6 comprenden a varios que no son metabolizados por la enzima (quinidina, cimetidina) y

muchos otros que son sustratos de la P450 2D6 (otros numerosos antidepresivos, fenotiazinas, y los antiarrítmicos tipo 1C propafenona y flecainida).

Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como la Fluoxetina, Sertralina y Paroxetina inhiben la P450 2D6 y los inhibidores moderados de la recaptación como la Duloxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina –IRSN-) aunque la magnitud de la inhibición producida puede variar. El grado en que las interacciones entre los antidepresivos tricíclicos, ISRS y la Duloxetina (IRSN) pueden originar problemas clínicos depende del nivel de inhibición y de la farmacocinética del específico ISRS y Duloxetina implicados. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se administre una combinación de antidepresivo tricíclico y cualquier ISRS o Duloxetina (IRSN) incluso cuando se cambie de una clase de medicamentos a otra. Es de particular importancia que se asegure un intervalo adecuado antes de comenzar un tratamiento con antidepresivo tricíclico en un paciente que previamente ha suspendido la administración de Fluoxetina: esto se debe a la prolongada vida media del metabolito parental activo (puede requerirse un período de al menos 5 semanas).

Otros inhibidores del citocromo P450: la cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (por ejemplo, diltiazem y verapamilo) pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se ha observado que los antifúngicos como el fluconazol (inhibidor de CYP2C9) y la terbinafina (inhibidor de CYP2D6) aumentan las concentraciones séricas de Amitriptilina y nortriptilina.

Isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2: metabolizan la Amitriptilina en menor grado. No obstante, se ha constatado que la fluvoxamina (inhibidor potente de CYP1A2) aumenta las concentraciones plasmáticas de Amitriptilina y esta combinación debe evitarse. Es previsible que el uso concomitante de Amitriptilina con inhibidores potentes de CYP3A4, como ketoconazol, itraconazol y ritonavir, dé lugar a interacciones clínicamente relevantes.

Neurolépticos: los antidepresivos tricíclicos y los neurolépticos producen una inhibición mutua de sus respectivos metabolismos, lo que puede generar un umbral convulsivo más bajo y convulsiones. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos.

Inductores del citocromo P450: los anticonceptivos orales, la rifampicina, la fenitoína, los barbitúricos, la carbamazepina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden aumentar el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos, con la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas y de la respuesta antidepresiva.

Etanol: en presencia de etanol, aumentaron las concentraciones plasmáticas libres de Amitriptilina y las concentraciones de nortriptilina.

Valproato de sodio y valpromida: pueden aumentar la concentración plasmática de Amitriptilina. Por lo tanto, se recomienda realizar un seguimiento clínico.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

La Amitriptilina redujo la tasa de gestación en ratas.

No se dispone de datos sobre los efectos de la Amitriptilina en la fertilidad humana.

Embarazo

Solo se dispone de datos clínicos limitados sobre embarazos expuestos a la Amitriptilina.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

La Amitriptilina no se recomienda durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo tras una cuidadosa consideración del riesgo/beneficio.

Durante el uso crónico y tras la administración en las últimas semanas del embarazo, se pueden producir síntomas de abstinencia neonatal, entre los que pueden encontrarse

irritabilidad, hipertoniá, temblor, respiración irregular, mala succión y llanto fuerte y, posiblemente, síntomas anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento).

Lactancia

La Amitriptilina y sus metabolitos se excretan en la leche materna (en una cantidad correspondiente al 0,6 % - 1 % de la dosis materna). No se puede excluir el riesgo en el lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

La Amitriptilina es un fármaco sedante.

Cabe esperar que los pacientes tratados con medicación psicotrópica tengan un cierto deterioro de la atención general y la concentración y se les debe advertir sobre su capacidad para conducir o manejar maquinaria. La ingestión concomitante de alcohol puede potenciar estos efectos adversos.

Pacientes con intolerancia a la lactosa

Por contener lactosa no debe ser administrado a los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa.

REACCIONES ADVERSAS

La Amitriptilina puede inducir efectos adversos similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Algunos de los efectos adversos mencionados a continuación como ser cefalea, temblor, alteraciones de la atención, estreñimiento y disminución de la libido también pueden ser síntomas de depresión y suelen mitigarse al mejorar el estado depresivo.

En la lista incluida a continuación se utiliza la siguiente convención:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA / término preferido;

Muy frecuentes (> 1/10);

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

Poco frecuentes (> 1/1000, < 1/100);

Raras (> 1/10000, < 1/1000);

Muy raras (< 1/10000);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición.	No conocida	Anorexia, aumento o disminución de los niveles de azúcar.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agresión.
	Frecuentes	Estado de confusión, disminución de la libido, agitación.
	Poco frecuentes	Hipomanía, manía, ansiedad, insomnio,

		pesadilla.
	Raras	Delirio (en pacientes de edad avanzada), Alucinaciones, pensamientos o conductas suicidas.*
	No conocida	Paranoia.
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria).
	Frecuentes	Alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.
	Poco frecuentes	Convulsión.
	Muy raras	Acatisia, polineuropatía.
	No conocida	Alteraciones extrapiramidales.
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Alteraciones de la acomodación.
	Frecuentes	Midriasis.
	Muy raras	Glaucoma agudo.
	No conocida	Ojo seco.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	<i>Tinnitus</i>
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes	Palpitaciones, taquicardia.
	Frecuentes	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.
	Poco frecuentes	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.
	Raras	Arritmia.
	Muy raras	Miocardiopatías, <i>Torsade de pointes</i> .
	No conocidas	Miocarditis por hipersensibilidad.
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión ortostática.
	Poco frecuentes	Hipertensión.
	No conocida	Hipertermia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal.
	Muy raras	Inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente (alveolitis, síndrome Löffler).
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, edema lingual.
	Raras	Agrandamiento de las glándulas salivales, íleo paralítico.
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia.
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática (por ejemplo, enfermedad hepática colestásica).
	No conocida	Hepatitis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis.
	Poco frecuentes	Exantema, urticaria, edema facial.
	Raras	Alopecia, reacción de fotosensibilidad
	No conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos urinarios.
	Frecuentes	Retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil.
	Raras	Ginecomastia.
Trastornos generales	Frecuentes	Fatiga, sensación de sed.
	Raras	Pirexia
Exploraciones Complementarias	Muy frecuentes	Aumento de peso
	Frecuentes	Anomalías en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT electrocardiográfico, prolongación del complejo QRS en el electrocardiograma, hiponatremia.
	Poco frecuentes	Aumento de la presión intraocular.
	Raras	Pérdida de peso. Anomalías de las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de las transaminasas.

*Durante el tratamiento con Amitriptilina o justo después de su finalización, se notificaron casos de pensamientos o conductas suicidas.

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de edad igual o superior a 50 años, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con ISRS y ATC. Se desconoce el mecanismo causante de este riesgo.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidas reacciones a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos DRESS), en asociación con la Amitriptilina.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Síntomas anticolinérgicos: midriasis, taquicardia, retención urinaria, sequedad de las mucosas, reducción de la motilidad intestinal. Convulsiones. Fiebre. Aparición súbita de depresión del SNC. Disminución de la conciencia con progresión a coma. Depresión respiratoria.

Síntomas cardíacos: arritmias (taquiarritmias ventriculares, *Torsade de pointes*, fibrilación ventricular). El ECG muestra, de forma característica, prolongación del intervalo PR, ensanchamiento del complejo QRS, prolongación del QT, aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento ST y grados variables de bloqueo cardíaco con progresión a

asistolia. El ensanchamiento del complejo QRS suele correlacionarse bien con la gravedad de la toxicidad tras las sobredosis agudas. Insuficiencia cardíaca, hipotensión, *shock* cardiogénico. Existen casos reportados post comercialización y en la literatura científica de síndrome de Brugada desenmascarado y patrones electrocardiográficos de Brugada con sobredosis de Amitriptilina.

Síntomas metabólicos: acidosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia.

La ingestión de 750 mg o más por un adulto puede generar toxicidad grave. La ingestión simultánea de alcohol y otros psicotrópicos potenciará los efectos de la sobredosis. Existe una considerable variabilidad individual en la respuesta a la sobredosis. Los niños son especialmente propensos a cardiotoxicidad, convulsiones e hiponatremia.

Durante el despertar, se pueden producir de nuevo confusión, agitación y alucinaciones y ataxia.

Tratamiento

1. Ingreso hospitalario (unidad de cuidados intensivos si es necesario). El tratamiento es sintomático y de apoyo.
2. Evaluar y tratar las vías aéreas, la respiración y circulación según proceda. Asegurar un acceso venoso. Monitorización estrecha incluso en casos aparentemente no complicados.
3. Explorar en busca de características clínicas. Evaluar la función renal (urea) y los electrolitos: ver si el potasio está bajo y vigilar la diuresis. Comprobar en la gasometría arterial si existe acidosis. Realizar un electrocardiograma: ver si existe un QRS > 0,16 segundos.
4. No administrar flumazenil para revertir la toxicidad por benzodiazepinas en sobredosis combinadas.
5. Considerar un lavado gástrico solo si ha transcurrido un máximo de una hora tras una sobredosis potencialmente mortal.
6. Administrar 50 g de carbón si ha transcurrido un máximo de una hora tras la ingestión.
7. La permeabilidad de la vía aérea se mantiene mediante intubación cuando sea necesario. Se aconseja tratamiento con asistencia respiratoria mecánica para prevenir un posible paro respiratoria. Monitorización electrocardiográfica continua del ritmo cardíaco durante 3 - 5 días. Se debe decidir caso por caso el tratamiento de:
 - ensanchamiento del intervalo QRS, la insuficiencia cardíaca y las arritmias ventriculares
 - insuficiencia circulatoria
 - hipotensión
 - hipertermia
 - convulsiones
 - acidosis metabólica
8. La intranquilidad y las convulsiones se pueden tratar con diazepam.
9. Los pacientes que presentan signos de toxicidad deben monitorizarse durante un mínimo de 12 horas.
10. Monitorizar rabdomiólisis si el paciente ha estado inconsciente durante un tiempo considerable.
11. Dado que la sobredosis a menudo es intencionada, los pacientes pueden intentar suicidarse por otros medios durante la fase de recuperación. Han tenido lugar muertes por sobredosis intencionada o accidental con este tipo de medicamentos.

Población pediátrica

Síntomas: La sobredosis con Amitriptilina en niños podría tener serias consecuencias, por ser especialmente susceptibles al coma, cardiotoxicidad, depresión respiratoria, convulsiones, hiponatremia, letargia, taquicardia sinusal, mareos, náuseas, vómitos e hiperglucemia.

Manejo: Se adoptan principios similares para el manejo de la sobredosis en niños y en adultos. Se recomienda que el médico se ponga en contacto con un centro de Toxicología local con respecto al tratamiento específico en niños. Aunque la Amitriptilina no se encuentra indicada para su uso en niños, puede ocurrir una ingesta accidental.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con un Centro de Toxicología, en especial:

- *Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Tel.: (011) 4962-6666/2247,*
- *Hospital Pedro de Elizalde (ex Casa Cuna), Tel.: (011) 4300-2115,*
- *Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas, Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.*

PRESENTACIONES

Tryptanol 25: envases conteniendo 10, 20, 25, 30, 60 y 100 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con la sigla TYP en una de sus caras y el logo Bagó en la otra, ranurados, color amarillo.

Tryptanol 75: envases conteniendo 20, 25, 30 y 50 Comprimidos Recubiertos redondos, grabados con la sigla TYP en una de sus caras y el logo Bagó en la otra, birranurados, color naranja.

Conservar el producto a temperatura ambiente no mayor de 25 °C. Mantener en su envase original.

AL IGUAL QUE TODO MEDICAMENTO, TRYPTANOL 25 - 75 DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Para información adicional del producto comunicarse con el Servicio de Orientación Integral Bagó al 0800-666-2454 / soibago@bago.com.ar.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nro. 26.300.
Prospecto autorizado por A.N.M.A.T. Disp. Nro.

Ante cualquier inconveniente con el producto, puede llenar la ficha en la Página Web de A.N.M.A.T: <https://www.argentina.gov.ar/anmat/farmacovigilancia> o llamar a A.N.M.A.T. Responde 0800-333-1234.

Elaborado en calle 4 Nro. 1429 (B1904CIA). La Plata. Buenos Aires. Argentina.

 **Bagó**

Ética al servicio de la salud

LABORATORIOS BAGÓ S.A.

Bernardo de Irigoyen Nro. 248 (C1072AAF). Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.
Tel.: (011) 4344-2000/19.

Director Técnico: Juan Manuel Apella. Farmacéutico.

Firmado digitalmente por: APELLA Juan Manuel¹⁴
Fecha y hora: 25-03-2025 14:01:11

IF-2025-42698734-A
 **Bagó**
Ética al servicio de la salud