1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMITRIPTILINA 25 mg comprimidos recubiertos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 25 mg de amitriptilina (clorhidrato).

Excipientes:

Núcleo: Almidón de maíz, Croscarmelosa sádica, Lactosa Anhidra, Celulosa Microcristalina, Fosfato de Calcio Dibásico, Mido Esteárico, Estearato De Magnesio, Dióxido de Silicio Coloidal.

Cubierta: Hidroxipropilmetil celulosa, Dióxido de Titanio, Triacetin, FD & C N°6 Lake.

3. FORMA FARMACEUTICA

AMITRIPTILINA 25 mg: tabletas recubiertas de color rosado pálido redondas, biconvexas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Antidepresivo.

4.2 Posología y forma de administración

POSOLOGÍA: No todas las pautas posológicas pueden alcanzarse con todas las formas farmacéuticas/concentraciones. Se debe seleccionar la forma farmacéutica/concentración adecuada para las dosis iniciales y para cualquier aumento en las dosis posteriores.

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 (ver sección 4.4).

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.

Poblaciones especiales

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

- ***Función hepática reducida***

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 (p. ej., buproprion, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con amitriptilina (ver sección 4.5).

- ***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.

Forma de administración

- ✓ Amitriptilina se administra por vía oral.

- ✓ Los comprimidos se deben ingerir con agua.

Suspensión del tratamiento

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado (ver sección 4.5).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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Es probable que con dosis altas se produzcan arritmias cardiacas e hipotensión grave. También pueden producirse en pacientes con cardiopatía preexistente 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 cardiaca 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.

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

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.

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.

En los maniaco-depresivos, puede producirse un cambio hacia la fase maniaca; la amitriptilina se debe suspender si el paciente entra en fase maniaca.

Tal como se ha descrito con otros psicotrópicos, la amitriptilina puede modificar las respuestas a la insulina y la glucosa, haciendo necesario un ajuste de la terapia antidiabética 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, insomio e irritabilidad.

La amitriptilina se debe usar con precaución en los pacientes tratados con ISRS (ver secciones 4.2 y 4.5).

Amitriptilina contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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 (ver sección 4.2)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Potencial de la amitriptilina para afectar a otros medicamentos

<u>Combinaciones contraindicadas</u>

IMAO (tanto no selectivos como selectivos A [moclobemida) y B [selegilina]): riesgo de "síndrome serotoninérgico" (ver sección 4.3).

<u>Combinaciones no recomendadas</u>

- ***Agentes simpaticomiméticos*:** La amitriptilina puede potenciar los efectos cardiovasculares de la adrenalina, la efedrina, la isoprenalina, la noradrenalina, la fenilefrina y la fenilpropanolamina (p. ej., 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, la reserpina, la clonidina y la 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.

Los *fármacos que prolongan el intervalo QT*, incluidos antiarrítimicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), la cisaprida, la halofantrina y el 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 (p. ej., 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 cardiacos.

- ✓ ***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.

- ✓ Los *antifúngicos* como el fluconazol y la terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncopes y torsaide de pointes.

<u>Combinaciones que requieren precauciones de empleo</u>

- ✓ ***Depresores del 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 (ATC), 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, p. ej., 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 (ver sección 4.2).

- ✓ ***Otros inhibidores del citocromo P450*:** La cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., dialtiazem 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.

- ✓ **Las *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.

- ✓ **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.

- ✓ ***En presencia de etanol:*** aumentaron las concentraciones plasmáticas libres de amitriptilina y las concentraciones de nortriptilina.

  La concentración plasmática de amitriptilina puede aumentar con valproato de sodio y valpromida. Por lo tanto, se recomienda la monitorización clínica y las dosis se deben ajustar según corresponda.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

- ✓ **Embarazo :**

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). 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, hipertonía, 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.

- ✓ **Fertilidad**

La amitriptilina redujo la tasa de gestación en ratas (ver sección 5.3).
No se dispone de datos sobre los efectos de la amitriptilina en la fertilidad humana.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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.

4.8 Reacciones adversas

La amitriptilina puede inducir efectos adversos similares a los de otros antidepresivos tricíclicos. Algunos de los efectos adversos mencionados a continuación como, p. ej., 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 (> 1/1.000, < 1/100);
- Raras (> 1/10.000, < 1/1.000);
- Muy raras (< 1/10.000);
- 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 conocidas	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), alucinación, pensamientos o conductas suicidas.*
	No conocidas	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, polineuropatia
	No conocidas	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	Tínitus.
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Palpitaciones, taquicardia.
	Frecuentes	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.
	Poco frecuentes	Situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.
	Raras	Arritmia.
	Muy raras	Miocardiopatías, torsade de pointes.
	No conocidas	Miocarditis hipersensible

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
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 (p. ej. enfermedad hepática colestásica).
	No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis.
	Poco frecuentes	Exantema, urticaria, edema facial.
	Raras	Alopecia, reacción de fotosensibilidad.
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 y alteraciones en el lugar de administración	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 (ver sección 4.4).

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

4.9 Sobredosis

Síntomas

Síntomas anticolinérgicos: Midriasis, taquicardia, retención urinaria, sequedad de las membranas 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, torsades 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 cardiaco con progresión a asistolia. El ensanchamiento del complejo QRS suele correlacionarse bien con la gravedad de la toxicidad tras las sobredosis agudas. Insuficiencia cardiaca, hipotensión, choque cardiogénico. Acidos 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 la circulación según proceda. Asegurar un acceso IV. Monitorización estrecha incluso en casos aparentemente no complicados.
3. Explorar en busca de características clínicas. Comprobar la urea y los electrolitos: ver si el potasio está bajo y vigilar la diuresis. Comprobar los gases arteriales: ver 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 un respirador para prevenir una posible parada respiratoria. Monitorización ECG continua de la función cardiaca durante 3 - 5 días. Se debe decidir caso por caso el tratamiento de:
    a. Ensanchamiento del intervalo QRS, la insuficiencia cardiaca y las arritmias ventriculares
    b. Insuficiencia circulatoria
    c. Hipotensión
    d. Hipertermia
    e. Convulsiones
    f. 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.

Descontaminación gastrointestinal

Todos los pacientes sospechosos de una posible sobredosis por un antidepresivo tricíclico deberían recibir descontaminación gastrointestinal, Esto debería incluir grandes volúmenes de lavado gástrico seguido de carbón activado. Si se altera la consciencia, deben asegurarse las vías respiratorias antes del lavado. El vómito está contraindicado.

Cardiovascular

Una duración máxima de la derivación de rama QRS de ≥0,10 segundos puede ser la mejor indicación de la gravedad de la sobredosis. Se debe utilizar bicarbonato sódico intravenoso para mantener el pH sérico en el intervalo de 7,45 a 7,55. Si la respuesta es inadecuada, también puede utilizarse la hiperventilación. El uso concomitante de hiperventilación y bicarbonato sádico debe realizarse con extremo cuidado, con frecuente monitorización del pH. Un pH > 7,60 o una pCO2 < 20 mg Hg es indeseable. Las arritmias que no responden al tratamiento con bicarbonato sódico/hiperventilación pueden responder a lidocaína, bretilio o fenitoína. Los antiarrítmicos Tipo lA y 1C normalmente están contraindicados (p. ej. quinidina, disopiramida y procainamida).

En raros casos, la hemoperfusión puede ser beneficiosa en la inestabilidad cardiovascular refractaria aguda en pacientes con toxicidad aguda. Sin embargo, la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, la exanguinotransfusión y la diuresis forzada normalmente han sido comunicadas como ineficaces en la intoxicación por antidepresivos tricíclicos.

SNC

En pacientes con depresión del SNC, se recomienda la inmediata entubación debido a la posibilidad de deterioro repentino. Las convulsiones deben controlarse con benzodiacepinas o, si éstas son ineficaces, otros anticonvulsivos (p. ej. fenobarbital, fenitoína). No se recomienda fisostigmina excepto para tratar síntomas potencialmente mortales que han sido resistentes a otros tratamientos, y solo entonces en estrecho contacto con un centro de toxicología.

Seguimiento psiquiátrico

Dado que la sobredosis es a menudo deliberada, los pacientes pueden intentar suicidarse de otras maneras durante la fase de recuperación. La remisión psiquiátrica puede ser apropiada.

Tratamiento pediátrico

Los fundamentos para el tratamiento de la sobredosis en niños y en adultos son similares. Se recomienda firmemente que el médico contacte con el centro de toxicología para el tratamiento pediátrico específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico:
Antidepresivos - Inihibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas (antidepresivo tricíclico)Código ATC: N 06 AA 09.

Mecanismo de acción

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 el 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.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de la amitriptilina en el tratamiento de las siguientes indicaciones en los adultos:

- Trastorno depresivo mayor
- Dolor neuropático
- Profilaxis de la cefalea crónica tipo tensional
- Profilaxis de la migraña

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de la amitriptilina en el tratamiento de la enuresis nocturna en los niños de edad igual o superior a 6 años (ver sección 4.1).

Las dosis recomendadas se indican en la sección 4.2. Para el tratamiento de la depresión, se han usado dosis de hasta 200 mg al día y, ocasionalmente, de hasta 300 mg al día en pacientes hospitalizados con depresión grave.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- **Absorción**

La administración oral de los comprimidos recubiertos con película de 10 mg y 25 mg genera concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 horas (t_{max} = 3,89 ± 1,87 horas; intervalo: 1,93 - 7,98 horas). Tras la administración oral de 50 mg, se observó una C_{max} media = 30,95 ± 9,61 ng/ml; intervalo: 10,85 - 45,70 ng/ml (111,57 ± 34,64 nmol/l; intervalo: 39,06 - 164,52 nmol/l). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 53 % (F_{abs} = 0,527 ± 0,123; intervalo: 0,219 - 0,756).

Tras la administración oral de comprimidos recubiertos con película 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 (-8) horas.
La biodisponibilidad sistémica es de aproximadamente el 50 % de la inyección intravenosa.

- **Distribución**

El volumen de distribución aparente $(V_d)_\beta$ estimado tras la administración intravenosa es de 1.221 l ± 280 l; intervalo: 769 - 1.702 l (16 ± 3 l/kg).

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) (ver sección 4.6).

- **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 semivida de eliminación ($t_{½}$ β) de la amitriptilina tras su administración oral es de aproximadamente 25 horas (24,65 ± 6,31 horas; intervalo: 16,49-40,36 horas). El aclaramiento sistémico (Cl_s) medio es de 39,24 ± 10,18 l/h, intervalo: 24,53-53,73 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 semividas más prolongadas y valores reducidos de aclaramiento oral (Cl_o) 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 (ver sección 4.2).

- ✓ ***Insuficiencia renal***

La insuficiencia renal no influye sobre la cinética.

- ✓ **Polimorfismo**

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La amitriptilina inhibió los canales iónicos, que son los responsables de la repolarización cardiaca (canales hERG), en el intervalo micromolar alto de las concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por lo tanto, la amitriptilina puede aumentar el riesgo de arritmias cardiacas (ver sección 4.4).

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 carcinogenidad 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, hámsters, 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Incompatibilidades

No aplicable.

6.2 Periodo de validez

2 años.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad y de la luz.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Caja por 30, 50, 100, 300 y 500 tabletas en blíster PVC /Aluminio por 30 y 10 tabletas.

6.5 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GENFAR S.A.

8 REGISTRO SANITARIO

INVIMA 2020M-002794-R3

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

23/03/2023

REFERENCIA

- AEMPS - Tryptizol 25 mg comprimidos recubiertos con película
  ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
  N° Reg. 37130
  https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/37130/FT_37130.html
- Amitriptyline-CCDSv2- Annotated-LRC16-Sep-2021. Revisión: 12-11-2021.