

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO PARA TABLETAS CON  
PRINCIPIO ACTIVO AMITRIPTILINA 25MG

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD DIPLOMADO DE ESPECIALIZACIÓN

PRESENTADO POR

BRENDA LISSETTE MARTÍNEZ GUERRERO

URANIA MARIELA SOLÍS VARGAS

PARA OPTAR AL GRADO DE  
LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA

NOVIEMBRE, 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LIC. PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MsD. NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESOR

Lic. Alexis Antonio Guadrón Meléndez

ASESOR DE AREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICA Y  
VETERINARIOS

Lic. Moisés Atonalt Guerra Avilés

TUTOR

Lic. Alvin Tedis Cruz Salmeron

## **DEDICATORIA**

A Dios por ser mi todo, gracias a su amor y misericordia he podido llegar hasta este punto de mi vida, en medio de este proceso puso ángeles en mi camino haciéndose llamar familia y amigos, a pesar de que muchas veces pensé que era imposible el me hizo creer que con fe y esfuerzo todo se puede.

A mi mamita Dina Esperanza que es mi felicidad, mi esperanza, fe y motivación, por sus consejos, amor y apoyo incondicional que siempre me da, agradezco cada uno de los sacrificios que ha hecho para que pueda salir adelante y enseñarme a conocer a Dios cada día.

A mi papito José Vicente por amarme y apoyarme, agradezco cada uno de sus consejos y la felicidad que siempre me brinda cuando me dice que todo está bien y mi hermano Douglas, por cuidarme cuando me enfermo y por siempre apoyarme en cada una de mis metas.

A Carmen Monzón, que es como mi ángel guardián, mi mejor amiga y hermana. Agradezco su amor, apoyo incondicional tanto económico como emocional, ha contribuido para que mi vida sea más fácil y feliz.

A los papás de Carmen, mi Agustín que extraño mucho y que no pudo estar presente en esta etapa de mi vida, agradezco por todo su apoyo incondicional y por siempre animarme a cumplir mis sueños. A Ismenia Vásquez por apoyarme siempre, gracias por siempre brindarme un lugar dentro de su familia.

A Daniela y Mauricio Aguilera, por apoyarme siempre y por ser parte de mi motivación cada día. A mi familia, mis Abuelas Irma y Rosa y mis tíos, por ayudarme siempre, gracias por ese granito de arena que cada uno ha puesto para que pueda salir adelante.

A mi compañera Urania por regalarme su amistad durante estos años y por brindarme de su conocimiento para que este trabajo saliera de la mejor manera.

Brenda Lissette Martínez Guerrero

## **DEDICATORIA**

Principalmente a Dios por ser el centro de mi vida y permitirme llegar hasta este punto, por brindarme sus bendiciones y correcciones en este proceso y haber fortalecido y extendido su mano hacia mí brindándome lo que necesite.

A mi madre Orfa que su esfuerzo se ve traducido en su apoyo, interés y su incondicional amor en mi formación como hija y profesional en esta sociedad y porque nunca soltó mi mano en todo este recorrido. A mi padre Luis por ser mi apoyo que en su forma me brindó su ayuda y tiempo para poder seguir adelante.

A mis hermanos Karla y Guillermo por ser una de las razones tan importantes de mi vida y apoyarme, que con sus palabras de aliento fortalecieron mi vida a seguir adelante.

A mi abuelita Rosenda que se desde el cielo estaría orgullosa de mí, porque formó parte de este proceso, y brindó su granito de arena para mi formación en todo lo que ella pudo en vida. A mi tío Fredy que se también desde el cielo estaría feliz que Gracias a Dios el día de ser licenciada se ve más cerca.

A mi novio y futuro esposo José Vicente por formar parte en los últimos años de esta etapa, por compartir sus experiencias de estudio y brindarme el apoyo y atención que necesité; de igual forma por llenar mi corazón con los sentimientos importantes que fortalecen mi vida.

A mi compañera de trabajo Lizzy por acompañarme en la realización de este trabajo, por dedicar tiempo para poder culminar esta etapa.

Al resto de mi familia, amigos cercanos y compañeros de universidad por hacer este proceso más bonito y memorable.

A la Universidad de El Salvador porque es un orgullo ser hija de la Minerva.

Urania Mariela Solís Vargas

## ÍNDICE GENERAL

	Pág. N <sup>o</sup>
<b>RESUMEN</b>	13
<b>CAPÍTULO I</b>	14
1.0 Introducción	15
<b>CAPÍTULO II</b>	17
2.0 Objetivos	18
<b>CAPÍTULO III</b>	19
3.0 Marco Teórico	20
3.1 Farmacovigilancia	20
3.2 Generalidades del fármaco Amitriptilina	36
<b>CAPÍTULO IV</b>	42
4.0 Resultados y Discusión de Resultados	43
<b>CAPÍTULO V</b>	83
5.0 Conclusiones	84
<b>CAPITULO VI</b>	86
6.0 Recomendaciones	87
Referencias Bibliográficas	88
Glosario	11
Anexos	90

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Metabolismo de la amitriptilina.	37
2	Pasos para ingresar al sitio web de la AEMPS	67
3	Pasos para ingresar al sitio web de la EMA	68
4	Pasos para ingresar al sitio web de la FDA	69
5	Pasos para ingresar al sitio web de la DNM	70
6	Pasos para ingresar al sitio web del CNFV	71

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Tipos de reacciones adversas	21
2	Tipos de errores de medicación	24
3	Generalidades del medicamento	45
4	Reacciones adversas de la Amitriptilina	61
5	Medidas de minimización de riesgo	75

## ÍNDICE DE ANEXOS

### Anexo N°

- 1 Ficha técnica de la Amitriptilina
- 2 Prospecto de la Amitriptilina
- 3 Formulario de Notificación de RAM y PRM

## **ABREVIATURAS**

**FV:** Farmacovigilancia

**RAM:** Reacción Adversa a Medicamentos

**MD:** Medicamento

**CNFV:** Centro Nacional de Farmacovigilancia

**PRM:** Problema Relacionado a Medicamento

**EM:** Error de Medicación

**TARC:** Titular de Registro y Autorización de Comercialización

**DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos

**IPS:** Informes periódicos de seguridad

**PGR:** Plan de Gestión de Riesgo

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration)

**ATC:** Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química)

**IMAO:** Inhibidores de la monoaminoxidasa

## GLOSARIO

**Farmacocinética:** disciplina de la farmacología que define los efectos que genera el organismo sobre un fármaco, estudiando el trayecto que sigue desde el interior hacia el exterior del cuerpo, siguiendo el curso temporal de su absorción, biodisponibilidad distribución, metabolismo y excreción.

**Farmacodinamia:** ciencia que estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de un medicamento y su mecanismo de acción específico de un órgano, incluidos los efectos a nivel celular.

**Interacción de medicamento:** cambio en la forma en que un medicamento actúa en el cuerpo cuando se toma con otras medicinas, alimentos o suplementos; o cuando se toma mientras tiene ciertas afecciones médicas.

**Reacción adversa:** cualquier suceso indeseable que ha sucedido con el paciente mientras estaba utilizando un medicamento y existe la sospecha de que es causado por el medicamento.

**Riesgos de un medicamento:** presentan una probabilidad de causar daños graves o incluso mortales cuando se produce un error en el curso de su utilización:

**Riesgo Potencial:** ocurrencia no deseada para la cual hay bases para sospechar que existe una asociación con el medicamento de interés, pero esta asociación no ha sido confirmada.

**Riesgo Identificado:** ocurrencia no deseada para el cual hay una evidencia adecuada para asociarla a un medicamento.

**Medicamento:** toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas que presenta propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar funciones corporales.

**Nefrotoxicidad:** lesión renal provocada de forma directa o indirecta por fármacos, presentándose clínicamente como insuficiencia renal.

**Analgésico:** medicamentos capaces de suprimir o aliviar la sensación dolorosa.

**Discinesia tardía:** trastorno que consiste en movimientos involuntarios. Es un efecto secundario grave que ocurre al tomar medicamentos llamados neurolepticos. Estos medicamentos también son llamados antipsicóticos o tranquilizantes mayores. Se utilizan para tratar problemas mentales.

**Administración errónea del medicamento:** acontecimiento que puede evitarse y que es causado por una utilización inadecuada de un medicamento, mientras que la medicación está bajo control del personal sanitario, del paciente o del consumidor. Este puede resultar en daño al paciente.<sup>11</sup>

**Conservación inadecuada del medicamento:** puede contribuir a una disminución de su efectividad incluso sin haber alcanzado su fecha de caducidad. En general, para asegurar el correcto ciclo de vida de sus medicamentos es mejor almacenarlos adecuadamente y lejos de humedad o altas temperaturas; es decir, en lugares frescos y secos.

**Falsificados y fraudulentos:** la OMS define medicamento falsificado como “un producto etiquetado indebidamente de manera deliberada y fraudulenta en lo que respecta a su identidad y/o fuente”. La falsificación de medicamentos puede afectar tanto a productos de marca como a genéricos, y puede tratarse de productos elaborados con los ingredientes correctos o incorrectos (pudiendo incluso llegar a sustituirse por sustancias tóxicas), con principios activos en cantidad insuficiente o sin ellos, o con envases falsificados.<sup>12</sup>

## RESUMEN

Una intoxicación por amitriptilina puede ser muy grave, las personas que ingieren una cantidad mayor a la dosis terapéutica o llevan un largo tiempo de consumo casi siempre son internadas en un hospital. El pronóstico depende de la cantidad de medicamento que haya ingerido, cuanto más rápido la persona reciba ayuda médica, mejores serán las probabilidades de recuperación. En caso que el paciente haya presentado una intoxicación el tratamiento deberá de incluir el bicarbonato de sodio, la lidocaína, carbón activado y laxantes.

El objetivo de este trabajo fue diseñar un plan de gestión de riesgo para tabletas que contengan como principio activo Amitriptilina 25mg. Para ello se realizó una revisión bibliográfica con el fin de detallar la información necesaria que un plan de gestión de riesgo requiere, por ejemplo: la farmacocinética, farmacodinamia, los efectos no deseados a los que está expuesto el paciente y los riesgos potenciales y/o identificados.

Para conocer las generalidades del medicamento y los efectos no deseados que éste puede causar, se tomó como base la ficha técnica y el prospecto, donde se detalla que los pacientes que consumen amitriptilina son propensos a sufrir una serie de efectos no deseados desde lo más comunes como es la boca seca, la somnolencia, los mareos, alteración del gusto, hasta llegar a sufrir una intoxicación.

El objetivo del plan de gestión de riesgo es presentar la información necesaria para minimizar tanto los riesgos identificados como los potenciales por medio del monitoreo de alertas sanitarias. Se concluyó que los beneficios de usar un medicamento son mayores a los riesgos al implementar un plan de gestión de riesgos por lo que se recomienda que en cada farmacia y/o botiquín se implemente planes de gestión de riesgos.

## **CAPÍTULO I**

## 1.0 INTRODUCCIÓN

El uso de los medicamentos a través de la historia ha marcado episodios catastróficos en la humanidad como lo fue el uso de la Talidomida en Alemania en los años de 1957 a 1963 que preliminarmente se comercializaba en tabletas para tratar síntomas en mujeres embarazadas como náuseas, vómitos y mareos. El usar un medicamento no siempre condujo a un beneficio, sino a un riesgo a lo que se conoce como Reacción adversa a Medicamento; para el caso del uso de la Talidomida su beneficio fue aliviar las náuseas, mareos y/o vómitos sin embargo su uso causó que los niños nacidos de mujeres que usaron este fármaco nacieran con malformaciones congénitas severas e irreversibles. Este evento causó un gran impacto en la humanidad así como al área de los profesionales de la salud.

Con la catástrofe de la Talidomida y otros eventos más causados por el uso de medicamentos nace la Farmacovigilancia; su objetivo es hacer un uso racional y seguro de los medicamentos por medio de la implementación de actividades por ejemplo: la notificación espontánea, planes de gestión de riesgo, informes periódicos de seguridad.

El presente trabajo desarrolla un plan de gestión de riesgos como parte de la farmacovigilancia orientado en el medicamento Amitriptilina tabletas 25 mg, que lleva como objetivo implementar actividades que buscan hacer más seguro el uso de este fármaco que es consumido por parte de la población salvadoreña. Dentro de este plan de gestión de riesgos se detallan conceptos básicos relacionados al medicamento, medidas de minimización, actividades de farmacovigilancia como monitoreo de alertas sanitarias, realizar notificaciones y como realizarlas.

Los establecimientos de salud a los cuales va dirigido el plan de gestión de riesgos son botiquines y farmacias de El Salvador donde laboran profesionales químicos farmacéuticos; mencionados lugares reciben y atienden a muchos pacientes que usan la Amitriptilina en presentación de tabletas en concentración de 25 mg que se prescribe porque tiene propiedades antidepresivas, ansiolíticas y analgésicas para el

tratamiento de trastorno antidepresivo mayor, dolor neuropático en adultos, el tratamiento profiláctico del dolor de cabeza crónico tipo tensional y de la migraña, además de utilizarse para el tratamiento de la incontinencia urinaria nocturna en niños a partir de los 6 años. Lo que usar la amitriptilina trae beneficios para estos diagnósticos sin embargo su uso trae varios riesgos entre esas reacciones adversas más frecuentes tenemos sedación, somnolencia, visión borrosa, trastornos de la vista, sequedad de la boca, estreñimiento, dolor de cabeza y debilidad general.

Para disminuir los riesgos que presenta el uso de la Amitriptilina se establecieron las siguientes medidas de minimización: en caso de paranoia el monitoreo y vigilancia del paciente, añadir consulta psicológica y/ o psiquiátrica; en caso de convulsión suspender el uso de amitriptilina, sustituir por otro antidepresivo o dependiendo de la afección a tratar y añadir un anticonvulsivante.

## **CAPÍTULO II**

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo General:**

Diseñar una propuesta de un plan de gestión de riesgo para tabletas con principio activo Amitriptilina 25mg

### **2.2. Objetivos Específicos:**

- 2.2.1 Describir la farmacodinamia y la farmacocinética del principio activo amitriptilina.
- 2.2.2 Establecer el proceso para recolección de información post-comercialización sobre fármaco amitriptilina conforme a los lineamientos establecidos por el Centro Nacional de Farmacovigilancia.
- 2.2.3 Compilar información sobre efectos no deseados, advertencias y precauciones especiales de uso del fármaco amitriptilina.
- 2.2.4 Proponer directrices para el uso adecuado del fármaco amitriptilina a través de un Plan de Gestión de Riesgo que permita el aprovechamiento de los beneficios terapéuticos con el mínimo de efectos no deseados.

### **CAPÍTULO III**

### 3 MARCO TEÓRICO

#### 3.2 Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud nos dice que la Farmacovigilancia (FV) busca asegurar que la relación beneficio-riesgo se mantenga favorable desde que se autoriza un medicamento hasta que se retira del mercado o se interrumpe su producción.

Estudia los problemas relacionados con medicamentos (PRM), reacciones adversas de medicamentos (RAM), por ejemplo: los errores de medicación, falta de eficacia, el abuso, el uso incorrecto, intoxicaciones agudas y crónicas atribuibles a la administración, evaluaciones de mortalidad relacionadas con los MD, interacciones de medicamentos con: otros fármacos, sustancias químicas, alimentos y bebidas.

La FV tiende a comprender diversas actividades de análisis y gestión del riesgo para contribuir al uso racional de los medicamentos <sup>1</sup>. La identificación, cuantificación y evaluación de los riesgos asociados con el uso de los medicamentos pueden evitar o minimizar el daño que le pueden generar al paciente, para ello se deberá de adoptar las medidas necesarias, poniendo en marcha, si fuese preciso, medidas reguladoras.

Dentro de los objetivos de la FV es el velar por el cuidado y seguridad de los pacientes en relación con el uso de MD, buscará mejorar la salud pública y la seguridad en cuanto al uso de estos. Por ello deberá de detectar los problemas relacionados con el uso de MD y comunicar los hallazgos oportunamente esto ayudará a contribuir con la evaluación de los beneficios, daños, efectividad y riesgos de los MD, permitiendo prevenir los daños y maximizando los beneficios.<sup>1</sup>

##### 3.2.1 Reacciones Adversas a medicamentos

La reacción adversa a un medicamento (RAM) es toda aquella respuesta nociva no intencionada que se produce tras la administración de un MD, a dosis utilizadas habitualmente por el paciente para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad y las derivadas de la dependencia, abuso y uso incorrecto de los medicamentos

(utilización fuera de los términos de la autorización de comercialización y errores de medicación).<sup>1</sup>

Las RAM se clasifican en leves, graves y mortales, así como estar relacionadas o no con la dosis del medicamento.<sup>2</sup>

**Tabla N° 1** Tipos de reacciones adversas.

<b>TIPOS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS</b>	
TIPO A	Sus efectos están relacionados con el mecanismo de acción del fármaco y por lo tanto son predecibles, por ejemplo: respuesta aumentada a la dosis administrada debido a alteraciones farmacológicas, farmacocinéticas o farmacodinamia, son las reacciones adversas más frecuentes.
TIPO B	Relacionadas con los efectos farmacológicos del fármaco y por lo tanto impredecibles, se producen con menos frecuencia. Suele ser inmunológico o las propias variaciones genéticas del paciente.
TIPO C	Se producen como consecuencia de la administración de tratamientos largos y continuos, son predecibles ya que se producen por mecanismos adaptativos celulares en otras palabras son RAM generadas por farmacodependencia.
TIPO D	Aparecen tiempo después de haber suspendido la medicación ya sean días o años.
TIPO E	Aparecen tras la supresión brusca del medicamento.
TIPO F	Reacciones originadas por agentes ajenos al principio activo pero si por los excipientes, impurezas o contaminantes del medicamento

Elaboración propia con base en <sup>2</sup>.

### 3.2.2 Problemas Relacionados a Medicamentos

Los PRM serán aquellas situaciones que durante el proceso de uso de los medicamentos puedan causar o causen la aparición de uno o varios efectos no deseados asociados a la medicación. Son el resultado en la salud del paciente no adecuado al objetivo de la farmacoterapia y asociado al uso o fallo en el uso del medicamento.<sup>3</sup>

Clasificación de PRM.<sup>3</sup>

- Error por medicación
- Conservación inadecuada del medicamento
- Incumplimiento (no adherencia)
- Interacciones
- Otros problemas de salud que afectan al tratamiento (comorbilidades)
- Probabilidad de efectos adversos
- Problema de salud insuficientemente tratado
- Características personales del paciente
- Contraindicación
- Otros

Como consecuencia de los PRM el paciente puede desarrollar: persistencia de la enfermedad, aparición de nuevos síntomas que pueden requerir tratamiento adicional, implicar ingreso hospitalario o prolongación de los días de hospitalización. Estas condiciones repercuten en la disminución en la calidad de vida del paciente e impacto económico en el sistema sanitario.<sup>3</sup>

### 3.2.3 Problemas Relacionados a Errores de Medicación

Los errores de medicación (EM) pueden definirse como cualquier error no intencionado en la prescripción, dispensación o administración de los medicamentos mientras están bajo el control de los profesionales de la salud o cuando estos vayan a ser consumidos por los pacientes. Los errores de medicación

son una causa importante de morbilidad y mortalidad, y que deberían de ser prevenidos y disminuidos.<sup>6</sup>

La norma técnica para las américas indica que el Titular de Autorización de Comercialización (TARC) deberá de considerar la probabilidad de errores de medicación, en particular, deberá de evaluar antes de la comercialización las fuentes de error de la medicación. Durante la fase de desarrollo y el diseño de medicamentos, se deben considerar las razones potenciales de errores de medicación.<sup>6</sup>

El nombre de la medicación, sus presentaciones (tamaño, forma y color de la forma farmacéutica y envase, instrucciones de uso sobre la reconstitución, vías parenterales, cálculo de dosis) y el prospecto, deben ser ítems a ser considerados.<sup>6</sup>

Si el medicamento tiene un riesgo potencial de causar daño grave cuando se administra por una vía incorrecta de administración, se deben hacer las consideraciones de cómo evitar este tipo de administración.<sup>6</sup> Esta parte es importante cuando en la práctica común el médico receta un medicamento al mismo tiempo que otro y tienen que ser administrados por la misma vía.

En estas situaciones, los errores de medicación deberán de ser incluidos en los temas de seguridad. Se debe discutir la necesidad de diferenciar visual o físicamente entre las dosis del mismo medicamento y entre otros que se administran al mismo tiempo. Además, si hay productos en el mercado conteniendo la misma sustancia activa con formulaciones no bioequivalentes, hay que planear actividades para minimizar los riesgos y prevenir o evitar los errores de medicación.<sup>6</sup>

**Tabla N<sup>o</sup> 2** Tipos de errores de medicación.

	<b>CLASIFICACION</b>	<b>TIPOR DE ERROR</b>
1	Error por prescripción	Selección incorrecta del medicamento prescrito, posología, forma farmacéutica, vía de administración, concentración, prescripciones ilegibles o prescripciones que induzcan a errores que puedan alcanzar al paciente.
2	Error por dispensación	El MD dispensado no se corresponde con lo prescrito.
3	Error en la administración	Por omisión, administración al paciente de un medicamento no prescrito, administración de una dosis mayor o menor que la prescrita, administración de una forma farmacéutica diferente a la prescrita, preparación errónea del medicamento, medicamento incorrectamente formulado o manipulado antes de su administración, técnica inapropiados en la administración de un MD y MD deteriorado ya sea por caducidad o del que la integridad física o química ha sido alterada
4	Error de monitorización	No revisar el tratamiento prescrito para verificar su idoneidad y detectar posibles problemas, o no utilizar los datos clínicos o analíticos pertinentes para evaluar adecuadamente la respuesta del paciente a la terapia prescrita.
5	Incumplimiento del paciente	Cumplimiento inapropiado del paciente del tratamiento prescrito.

Elaboración propia en base en <sup>10</sup>

### 3.2.4 Notificación Espontánea

Es un método de FV que se basa en la comunicación, recolección, registro y evaluación de las notificaciones que contienen información detallada de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos. Es el método más universal utilizado en FV, mediante este sistema los profesionales sanitarios, pacientes, cuidadores o cualquier persona pueden comunicar las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.

Según el Art. 24 de la Norma Técnica de Farmacovigilancia de El Salvador, las notificaciones espontáneas deberán de cumplir con los siguiente:

Debe ser en idioma castellano

Debe contar con los 4 campos mínimos siguientes para ser válida ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV):

- Nombre o iniciales del paciente.
- Nombre del producto farmacéutico, producto natural, suplemento vitamínico, vacuna homeopática sospechoso.
- Reacción adversa o evento adverso presentado.
- Información de contacto del notificador.

Debe ser de acuerdo a lo establecido en la presente norma, lineamientos, procedimientos, guías, herramientas y formularios que establezca el CNFV

Se deberá de reportar:

- Casos individuales, series de casos de sospechas de reacciones adversas conocidas o inesperadas, reacciones adversas, errores programáticos y cualquier otro problema relacionado a productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas y homeopáticos ocurridos en El Salvador.
- Rumores de reacción adversa, falla terapéutica y errores de medicación relacionados al uso de productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas y homeopáticos ocurridos en El Salvador.

Todo caso reportado debe enviarse a través del sistema de notificación espontánea oficial del CNFV y junto con ella, debe anexarse el formulario en papel o

información recibida de la fuente inicial que la institución, establecimiento o compañía captura.

Según el Art. 26 de la Norma Técnica de Farmacovigilancia de El Salvador, las situaciones a notificar al CNFV son las siguientes:

- Casos individuales o series de casos de sospechas de reacciones adversas o reacciones adversas inesperadas o señales.
- Rumores de brotes de eventos leves o conglomerados.
- Brotes de intoxicación por uso de medicamentos.
- Exposiciones en embarazo y lactancia.
- Errores de medicación (errores durante la prescripción, administración, dispensación y errores programáticos).
- Intoxicaciones, sobredosificaciones intencionada o no intencionada e intentos suicidas.
- Usos fuera de indicación (uso off label).
- Falsificados y fraudulentos.
- Fallas terapéuticas de medicamentos y vacunas.
- Todos aquellos eventos con o sin daño al paciente, sospechas de reacciones adversas, reacciones adversas, fallas terapéuticas, errores de medicación o cualquier otro problema relacionado a medicamentos identificados en las investigaciones post-comercialización
- Otros problemas relacionados (sospechas y confirmados).
- Alertas y medidas sanitarias que se hayan presentado en otros países de los productos comercializados en El Salvador.

Dentro de la Norma técnica de Farmacovigilancia de El Salvador se encuentra detallado el tiempo estimado para notificar al CNFV.

Para el caso de profesionales de salud e instituciones prestadoras de servicios de salud pública y privada:

- Para las reacciones adversas “no serias” se debe notificar en un máximo de 10 días hábiles a partir de la fecha en que se identificó el evento adverso.
- Para las reacciones adversas serias (graves) o amenaza de vida, inesperados, medicamentos de reciente comercialización y medicamentos de reciente incorporación a los listados institucionales se debe notificar en un máximo de 72 horas a partir de la fecha en que se identificó el evento adverso.
- Para los casos de “muerte” (incluye aquellos por causas no especificadas), se debe notificar en un máximo de 24 horas a partir de la fecha en que se identificó el evento adverso.

Para el caso de titulares de registro sanitario, importadores, exportadores, droguerías, distribuidoras, profesionales responsables de registro sanitario, farmacias, botiquines y dispensadores en supermercados, mercados y otros autorizados por la DNM:

- Para las reacciones adversas “no serias” se debe notificar en un máximo de 30 días calendario contado a partir de la fecha en que se identificó el evento adverso.
- Para las reacciones adversas serias (graves) o amenaza de vida, inesperados, medicamentos de reciente comercialización y medicamentos de reciente incorporación a los listados institucionales se debe notificar en un máximo de 15 días calendario a partir de la fecha en que se identificó el evento adverso.
- Para los casos de “muerte” (incluye aquellos por causas no especificadas), se debe notificar en un máximo de 72 horas a partir de la fecha en que se identificó el evento adverso.

Para el proceso de notificar las situaciones expuestas anteriormente, el Centro Nacional de Farmacovigilancia de El Salvador cuenta con una herramienta establecida.

### 3.1.5 Análisis y Gestión de Riesgo <sup>5</sup>

La FV se centra principalmente en la identificación de señales de alerta o seguridad. También se ocupa de analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos cuando

estos salen a la venta. Pueden así definirse dos fases: el análisis y la gestión de riesgos.

El análisis del riesgo va a identificar, cuantificar y evaluar los riesgos, mientras que la gestión se ocupa de la implementación, seguimiento de las medidas reguladoras para la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud o población en general. La gestión de riesgo es quien va a determinar las medidas preventivas.

La identificación de los riesgos se basa especialmente en la generación de señales, en la evaluación de la casualidad de casos y series de casos individuales. Una señal es la información que se comunica sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando se desconoce esa relación o no está bien documentada.

Una señal de seguridad o alerta se refiere a la inquietud acerca de un exceso de eventos adversos comparados con los que podrían esperarse o asociarse al uso de un producto que tenga una acción farmacológica. Las señales por lo general van a indicar la necesidad de emprender investigaciones que permitan concluir o descartar que el medicamento sea el causante del evento. Después que se identifica una señal también se ha de evaluar si esta indica un riesgo potencial para la seguridad y si deben de adoptarse otras acciones.

Después de la identificación de un posible riesgo asociado a un medicamento, el siguiente paso deberá de ser la cuantificación de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento, como es su efecto en términos de salud pública. La evaluación del riesgo es juzgar si el riesgo identificado y cuantificado es aceptable para la sociedad y en qué condiciones <sup>5</sup>. Además de los datos sobre el riesgo del medicamento se deberá de considerar el beneficio potencial, riesgo y beneficios de las alternativas terapéuticas, procurar establecer si la relación beneficio-riesgo del medicamento sigue siendo favorable.

### 3.1.6 Informes Periódicos de Seguridad

Son informes de actualización oficiales en materia de seguridad, presentan todos los datos de FV de un medicamento en determinado periodo, de acuerdo con su fecha

de registros. Tiene como finalidad que los laboratorios farmacéuticos participen en la recolección de datos de notificaciones, evalúen la información de seguridad reunida y la presenten en forma normalizada a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) con el objetivo de:

- Comunicar toda nueva información de interés sobre seguridad procedente de fuentes fiables.
- Presentar un resumen del estado de las autorizaciones de comercialización en distintos países, consignando cualquier modificación importante relacionada con la seguridad
- Facilitar periódicamente la oportunidad de reevaluar y decidir si se modifica la información terapéutica de la especialidad farmacéutica.

El objetivo de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS) es integrar la evaluación beneficio-riesgo post-autorización. Examina el perfil de seguridad total como parte integrada de la evaluación beneficio-riesgo del medicamento en determinados periodos y considera el perfil total (con un rango amplio en la presentación de reacciones adversas). Se anticipa que solamente una pequeña proporción de estos será clasificada como un riesgo potencial importante y se vuelve un problema de seguridad discutido en un Plan de Gestión de Riesgo (PGR).<sup>6</sup>

Cuando un IPS y un PGR se presentan juntos, el PGR debe reflejar las conclusiones que acompañan al IPS. Por ejemplo, si una nueva señal es discutida en el IPS y este concluye que hay un riesgo importante identificado o riesgo potencial, este riesgo debe ser incluido como un problema de seguridad en la actualización del PGR con el IPS<sup>6</sup>. El plan de FV y el de minimización de riesgos debe ser actualizado para reflejar que el propósito del TARC es investigar los problemas de seguridad y la minimización de riesgo.

La realización de IPS actualizados y su presentación a las unidades sanitarias en los tiempos fijados, es responsabilidad de los titulares del registro de los medicamentos que se comercializan en el país. Se deberá de preparar un nuevo informe periódico actualizado de seguridad teniendo en cuenta las especificaciones relativas al

contenido del informe y la fecha internacional del registro del medicamento para su periodicidad de notificación, que será cada seis meses durante los primeros dos años, cada año durante los próximos tres años y luego cada cinco años.<sup>5</sup>

### 3.1.7 Plan de Gestión de Riesgo

Un PGR es un conjunto de actividades de Farmacovigilancia, destinadas a garantizar el control y el uso apropiado de una medicación para la mejor seguridad y protección de los pacientes.

Para la Agencia de medicamentos de los Estados Unidos (FDA), la Gestión de Riesgos es un proceso de evaluación entre los beneficios y los riesgos de un medicamento; es el desarrollo e implementación de herramientas para minimizar sus riesgos, preservando sus beneficios; evalúa además la eficacia de la herramienta y vuelve a evaluar el balance beneficio-riesgo; hace los ajustes según proceda con las herramientas de minimización de riesgos para mejorar aún más el balance beneficio-riesgo.<sup>6</sup>

Siguiendo lineamientos internacionales, todos aquellos productos que contengan una nueva molécula o aquellos productos conocidos en los cuales se detecta un problema de seguridad en base a nueva información disponible, requerirán un PGR. Además, puede ser necesaria la aplicación de un PGR para productos con principios activos conocidos, pero con formas farmacéuticas novedosas o con cambios en la indicación.

El plan de gestión de riesgos para un medicamento debe ser generado por el titular de autorización de un medicamento (TARC) y presentado a la Dirección Nacional de Medicamentos. A su vez, esta autoridad podrá exigir un PGR o actualización del mismo si consideran que hay un problema con el medicamento que pueda afectar el balance beneficio-riesgo. El PGR es continuamente modificado y actualizado en el ciclo de vida del medicamento.<sup>6</sup>

El Plan de Gestión de Riesgos incluye información sobre:

- Perfil de seguridad del medicamento;

- cómo el riesgo debe ser prevenido o minimizado en los pacientes;
- planes de estudios u otras actividades para incrementar el conocimiento sobre la seguridad y eficacia del medicamento;
- factores de riesgos para desarrollar los efectos adversos;
- evaluación de las medidas de las actividades de minimización de los riesgos.

Los objetivos principales de un Plan de Gestión de Riesgo deberán ser:

- Identificar o caracterizar el perfil de seguridad del medicamento.
- Documentar las medidas para prevenir o minimizar los riesgos asociados con los medicamentos incluyendo la evaluación de la efectividad de estas intervenciones.
- Documentar las obligaciones post-autorización que le fueron impuestas como condición de autorización de comercialización.
- Describir qué riesgos son conocidos o no conocidos sobre el perfil de seguridad concerniente al medicamento.
- Indicar el nivel de certeza de eficacia mostrada en la población de ensayos clínicos; si servirá para una población diana mayor en la práctica médica y documentar la necesidad de estudios de eficacia en la fase post-autorización.
- Incluir una descripción de cómo la efectividad de las medidas de minimización de riesgos será evaluada.

#### 3.1.7.1 Partes de un Plan de Gestión de Riesgo

#### 3.1.7.2 Generalidades de un Medicamento

Corresponde a proveer la información administrativa del PGR del medicamento. Un medicamento puede ser una mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o para rehabilitación, se presente su forma farmacéutica y se identifica como tal su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

#### 3.1.7.3 Especificación de Seguridad de un Medicamento

Promueve una sinopsis del perfil de seguridad del medicamento, debe incluir qué es lo conocido y qué es lo desconocido. Deben tener un resumen de los riesgos

importantes de seguridad y de la información faltante importante para la seguridad. También deben puntualizar las poblaciones con riesgo potencial si usan el producto y señalar las preguntas de seguridad pendientes que deberán tener una futura investigación para redefinir el perfil de la relación beneficio-riesgo durante el periodo de post-autorización.<sup>6</sup>

#### 3.1.7.4 Plan de Farmacovigilancia

El propósito de un plan de farmacovigilancia es describir y discutir cómo el TARC plantea la identificación y caracterización de los riesgos identificados en las especificaciones de seguridad. Es por eso que el TARC debe proveer un plan estructurado para:

- Identificar los nuevos problemas de seguridad.
- Mayor caracterización de los problemas conocidos de seguridad, incluyendo la elucidación de los factores de riesgo.
- Investigar si un problema potencial de seguridad es real o no.
- Definir cómo de importante es la información faltante que se deberá solicitar o buscar.

El plan de farmacovigilancia debe ser basado en los problemas de seguridad resumidos en las especificaciones de seguridad. Son conveniente los encuentros entre la autoridad competente y el TARC para identificar si es necesario actividades de farmacovigilancia adicionales y si son proporcionales a la probabilidad de los riesgos para poder detectar señales.<sup>6</sup>

Las actividades de farmacovigilancia pueden dividirse entre rutinarias y adicionales. Para cada problema de seguridad se deben planear las actividades de farmacovigilancia, tal que el plan debería ser proporcional al riesgo del medicamento. La farmacovigilancia de rutina se ajusta a las presentaciones espontáneas de acuerdo a lo que requiere cada país, en general, casi todos los países tienen implementadas las notificaciones espontáneas de eventos adversos en farmacovigilancia.<sup>6</sup>

Las actividades adicionales de farmacovigilancia pueden ser estudios no clínicos, ensayos clínicos o estudios de no intervención. Se deberán considerar las actividades adicionales de farmacovigilancia como los siguientes ejemplos:

- Un medicamento es para uso crónico (años) y al tiempo de la autorización tiene un corto tiempo de seguimiento, el seguimiento de pacientes de la población del ensayo clínico a largo plazo o un estudio de cohorte puede proporcionar datos de seguridad adicionales a largo plazo.
- Cuando un riesgo potencial con un medicamento es de por sí de alta incidencia normalmente en la población diana, lleva a dificultades en distinguir entre los efectos del medicamento y la incidencia normal.

Los estudios en el plan de farmacovigilancia deberían relacionar a los problemas de seguridad identificados en las especificaciones de seguridad, si los estudios son para identificar y caracterizar un riesgo o para evaluar la efectividad de una actividad de minimización de riesgos. Se incluyen todos los estudios de seguridad post-autorización los cuales son iniciados, gerenciados o financiados por TARC voluntariamente o por obligaciones establecidas por las autoridades competentes.<sup>5</sup>

#### 3.1.7.5 Medidas de Minimización de Riesgo

El TARC debe evaluar las actividades de minimización de riesgos que son necesarias para cada problema de seguridad. El plan de minimización de riesgos debe proveer los detalles de las medidas que se tomarán para reducir los riesgos asociados con los problemas individuales de seguridad. No es posible establecer una guía precisa sobre estas actividades en cada situación, se debe considerar caso por caso dependiendo la severidad del riesgo, la indicación, la forma farmacéutica y la población diana. Pero un problema de seguridad puede utilizar más de una medida de minimización de riesgo.<sup>6</sup>

Para las sustancias activas que pueden estar en medicamentos distintos con indicaciones terapéuticas muy diferentes o para distintas poblaciones dianas, puede ser más apropiado tener un plan de minimización específico para cada medicamento.

Las actividades de minimización de riesgo rutinaria que deben de aplicarse a todos los medicamentos deben de ser relacionados con:

- Resumen de las características del producto o ficha técnica, dirigida a los profesionales de la salud.
- Etiquetado (en el envase y en la etiqueta primaria)
- Prospecto inserto en el envase y dirigido al paciente
- Tamaño del envase

El tamaño del envase y contenido de las unidades de dosificación son consideradas una actividad rutinaria en las actividades de riesgo. Si bien depende del medicamento y el tratamiento, un ejemplo es un tamaño limitado o pequeño de un medicamento en el cual la sobredosis es un riesgo mayor, porque así le dan la oportunidad al paciente de visitar al profesional de la salud en un intervalo de tiempo menor y se puede tener un mayor control de la medicación.

- Estado legal del medicamento

Para todos los medicamentos el estado legal en el país de comercialización es una forma de control y disminuye el riesgo asociado al mal uso. Cuando se otorga una autorización de comercialización ésta debe incluir los detalles de las condiciones o restricciones impuestas para su dispensación o uso del medicamento, cómo se comercializará de acuerdo a la prescripción médica por un médico o un especialista, otras son bajo la forma de receta, receta archivada por duplicado, o si es solo de uso hospitalario.<sup>6</sup>

### 3.1.8 Comunicación de Riesgos de los Medicamentos a la Población

La población tiene derecho a ser informada sobre los riesgos que conforman las nuevas tecnologías para la salud, en forma rigurosa y completa. En farmacovigilancia se ha logrado cierto consenso acerca de que el procedimiento de difusión más apropiado y consiste es informar a los profesionales de la salud como receptores primarios: eso permitirá actuar eficazmente para orientar a los pacientes potencialmente afectados.<sup>5</sup>

La publicación y divulgación sobre los riesgos de los medicamentos no debe retrasarse. Una vez evaluada esa información deberá difundirse al público a través de los medios adecuados. Las sospechas de reacciones adversas deben comunicarse sin demora tanto a los profesionales de la salud como a los titulares del registro sanitario, los sistemas de vigilancia establecidos u otras instituciones y a la DNM.<sup>5</sup>

Se notificará a la DNM los casos de reacciones adversas causadas por fármacos cuyos riesgos para la salud deberán ser difundidos.

- Los medios de comunicación, antes de informar al público sobre los riesgos de un medicamento deberán asegurarse de que se haya notificado formalmente a las instituciones correspondientes y a la autoridad sanitaria; para ello solicitarán previamente una comunicación o autorización fehaciente al respecto por parte del organismo gubernamental competente.
- Las casas editoriales, antes de publicar casos o serie de casos, deberá de asegurarse de la previa notificación a la institución correspondiente a la autoridad sanitaria, solicitando una carta de comprobación o acuse de recibido de la misma.

Es importante distinguir dos situaciones diferentes que se plantean según se trate de un riesgo conocido o de un riesgo emergente. En el primer caso, debe de formar parte de la rutina de la práctica clínica diaria. Como norma, la información debe de ser lo más completa posible, siempre teniendo en cuenta las condiciones particulares del paciente y los límites que esté dispuesto a aceptar, entre los riesgos considerados evitables y los riesgos inesperados graves que puede sobrevenir por el uso de medicamentos que puedan provocarlos. Una información escrita complementaria, especialmente cuando no exista un prospecto detallado dirigido al paciente<sup>5</sup>.

Con respecto al riesgo emergente se ha discutido sobre la forma más adecuada de informar a los ciudadanos para que tomen las mejores decisiones, sin crear pánico y alarma social innecesaria.

Se difundirán las medidas adoptadas utilizando los canales de comunicación, apropiados entre ellas:

- El etiquetado oficial establecido (envase primario y secundario, literatura inferior o prospecto, hoja informativa o monografía y resumen de las características del producto)
- Carta de respuestas a quejas y reclamaciones
- Comunicaciones de riesgo dirigidas a profesionales de la salud
- Resoluciones de medidas sanitarias de reducción de riesgo
- Boletines disponibles impresos, distribuidos por correo electrónico o disponibles en internet.
- Artículos científicos
- Advertencias publicadas en medios de difusión (prensa escrita, radio, televisión o internet)

### 3.2.0 Generalidades del fármaco Amitriptilina

#### 3.2.1 Antidepresivos Tricíclicos

Los ATC reciben su nombre de su estructura química, que incluye una cadena de tres anillos, Son fármacos emparentados químicamente con los antipsicóticos de estructura tricíclica como las fenotiazinas y los tioxantenos. La mayoría de los agentes tricíclicos inhiben la recaptación de norepinefrina, serotonina y, en menor medida, dopamina. Estos mecanismos se han postulado como los responsables de las acciones terapéuticas de los tricíclicos. A su vez, los agentes tricíclicos bloquean receptores colinérgicos muscarínicos, receptores histamínicos H1 y receptores alfa 1 adrenérgicos.<sup>7</sup>

#### 3.2.2 Farmacocinética de los Antidepresivos Tricíclicos

##### - Absorción

Los antidepresivos son compuestos fuertemente básicos ( $pK_a = 9,5$ ), y con una alta liposolubilidad determinada por su estructura tricíclica. Cuando se administran por vía oral, se considera que son absorbidos en su totalidad en el duodeno e intestino delgado. La absorción suele ser completa dentro de las 10 primeras horas, alcanzando el nivel máximo plasmático a las 2 a 8 horas de su administración.<sup>7</sup>

Entre el 30 y el 70 % de la dosis administrada por vía oral se metaboliza en el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica, este intenso fenómeno de primer paso hepático, que varía de individuo a individuo, explica la baja biodisponibilidad de estos fármacos. Los ATC son absorbidos con avidez por la mucosa intestinal, aunque sólo alcanza la circulación sistémica un 50- 60% de la dosis administrada debido al metabolismo de primer paso hepático.<sup>7</sup>

- Distribución

Como consecuencia de su gran liposolubilidad los ATC se distribuyen por todo el organismo, atravesando con facilidad la barrera hematoencefálica y placentaria, y pudiendo alcanzar la leche materna. Aunque su distribución es relativamente homogénea tienden a concentrarse en el sistema nervioso central (SNC), hígado y riñón. Se unen intensamente a proteínas plasmáticas y tisulares, siendo muy baja la fracción de fármaco libre.<sup>7</sup>

La gran distribución por todo el organismo junto con su gran unión a proteínas plasmáticas explica su elevado volumen de distribución y la baja concentración plasmática.

- Excreción

La excreción se realiza principalmente por vía renal y una pequeña parte por heces. La eliminación renal es relativamente lenta, presentando unas vidas medias de eliminación prolongadas. La eliminación tiene lugar por filtración glomerular, existiendo un componente de reabsorción que es mayor en medio alcalino.<sup>7</sup>

### 3.2.3 Farmacodinamia de los Antidepresivos Tricíclico

Todos los ATC inhiben la recaptación central y periférica de serotonina, noradrenalina y dopamina incrementando su disponibilidad y también producen un bloqueo muscarínico colinérgico, histaminérgico y alfa-1-adrenérgico. Los distintos componentes de la familia de los ATC se diferencian entre sí por el variado grado de inhibición de los diversos mecanismos mencionados; sin embargo, estas

diferencias guardan más relación con los efectos indeseables que con la eficacia terapéutica.<sup>7</sup>

Cabe tener en cuenta también que, a distintas concentraciones plasmáticas, predominan unas u otras acciones. Por tanto, adecuando la dosis de administración mediante la monitorización plasmática del fármaco podemos llegar a minimizar los efectos secundarios manteniendo una buena respuesta clínica.<sup>7</sup>

#### 3.2.4 Amitriptilina

La amitriptilina hidrocloreuro, un antidepresivo tricíclico, se usa para tratar problemas mentales y del estado de ánimo tales como la depresión. Puede ayudar a mejorar el ánimo y los sentimientos de bienestar, ayuda a dormir mejor y aumenta sus niveles de energía.

Trabaja al intervenir en el equilibrio de ciertos compuestos químicos en el cerebro, como la serotonina. También puede usarse para tratar el dolor en un nervio (neuropatía periférica, neuralgia post-herpética), trastornos de la ingesta, y otros problemas mentales y del estado de ánimo (ansiedad, trastorno de pánico, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno bipolar) o para prevenir los dolores de cabeza tipo migraña.<sup>8</sup>

El primer antidepresivo tricíclico que se descubrió fue la imipramina, que se halló de forma accidental durante la búsqueda de un nuevo antipsicótico a finales de los años cincuenta. En 1951 Hafliger y Schinder de los EEUU sintetizaron imipramina reemplazando el enlace disulfuro del anillo de fenotiazina por un enlace etileno. El nuevo compuesto mostró propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas y sedativas leves cuando se administraba a voluntarios sanos.<sup>8</sup>

Kuhn, un psiquiatra clínico en un hospital psiquiátrico suizo, descubrió que algunos de los 500 pacientes con varios trastornos psiquiátricos tratados con el fármaco, solamente los que padecían depresión endógena con inhibición mental y motora mostraron una mejoría significativa tras entre 1 y 6 semanas de tratamiento diario

con imipramina. Con todo esto se había descubierto el primer antidepresivo tricíclico clínicamente útil.<sup>8</sup>

No pasó mucho tiempo antes de que la estructura química en diamina de un grupo adicional N-CH<sub>2</sub> de la imipramina fuera sustituido por un grupo C=CH de amitriptilina. La amitriptilina es otro antidepresivo tricíclico que pronto empezó a usarse ampliamente en pacientes. La amitriptilina hidrocloreuro fue descubierta en 1960 y fue aprobada por la administración americana de alimentos y fármacos en 1961.<sup>8</sup>

### 3.2.5 Farmacodinamia de Amitriptilina

La amitriptilina, es un derivado del dibenzocicloheptano conocido también como proheptadina; pertenece al grupo de los agentes antidepresivos denominados tricíclicos (ADT's) debido a su conformación química basada en aminas terciarias que presentan tres anillos en su molécula. La amitriptilina es un agente antidepresivo con propiedades sedantes, que inhibe la recaptura de la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT) en las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas, respectivamente.<sup>10</sup>

Se cree que esta inhibición incrementa la concentración sináptica de dichos neurotransmisores en el sistema nervioso central, así como la acción de su metabolito activo la nortriptilina, que son la base de la actividad antidepresiva de la amitriptilina<sup>10</sup>.

La amitriptilina parece tener una mayor potencia en el bloqueo de la serotonina, que el de la noradrenalina, también presenta importantes efectos antimuscarínicos periféricos y centrales, debido a su potente y alta afinidad a los receptores colinérgicos muscarínicos, que pueden ser aprovechables para el tratamiento de ciertas patologías como la enuresis; por otra parte, ejerce un efecto sedante por su gran afinidad por los receptores H<sub>1</sub> de la histamina.<sup>10</sup>

### 3.2.6 Farmacocinética de Amitriptilina

Después de su administración oral, la amitriptilina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal (aunque la respuesta individual puede variar considerablemente). El efecto total del antidepresivo puede tomar varias semanas para producirse, sin embargo, los efectos adversos pueden ocurrir después de la primera dosis. Sus concentraciones plasmáticas máximas son obtenidas a las 2-12 horas. Se une ampliamente a proteínas plasmáticas en 90-95% y se distribuye en gran proporción en el organismo, así como en la leche materna.<sup>10</sup>

Presenta un amplio metabolismo hepático de primer paso. Se metaboliza en el hígado, a nortriptilina (metabolito activo), derivados 10-hidroxi y derivados conjugados. Tiene una vida media plasmática de 10-50 horas para la amitriptilina y la nortriptilina 20-100 horas. Se excreta vía renal en forma inactiva en aproximadamente 25-50% y activa en 18%. Cantidades mínimas son excretadas vía biliar y a través de las heces. La vida media de eliminación es de 9 a 24 horas, con un promedio de 15 horas.<sup>10</sup>

### 3.2.7 Interacciones de Amitriptilina

Los corticoides, antihistamínicos o antimuscarínicos potencian los efectos antimuscarínicos; sobre todo los de confusión mental, alucinaciones y pesadillas. El uso simultáneo con atropina puede bloquear la destoxificación de la atropina, puede producirse íleo paralítico. Aumenta la acción de los anticoagulantes por inhibición del metabolismo enzimático del anticoagulante. Potencia la depresión del SNC, lo que disminuye el umbral de las crisis convulsivas a dosis elevadas y disminuyen los efectos de la medicación anticonvulsiva.<sup>10</sup>

El uso simultáneo con antitiroideos puede aumentar el riesgo de agranulocitosis. Los efectos de los antidepresivos tricíclicos pueden estar disminuidos cuando se usan con barbitúricos. La cimetidina inhibe el metabolismo de la amitriptilina y aumenta su concentración plasmática. Otros depresores del SNC potencian su acción.

No se recomienda su uso con IMAO debido al aumento del riesgo de convulsiones severas y crisis hipertensivas. Se potencian los efectos presores de nafazolina oftálmica, oximetazolina nasal, fenilefrina nasal y oftálmica o xilometazolina nasal. El uso concomitante con drogas simpaticomiméticas puede potenciar los efectos cardiovasculares y dar lugar a arritmias, taquicardia o hipertensión.<sup>3</sup>

## **CAPÍTULO IV**

#### 4.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La amitriptilina se indica para trastorno depresivo mayor en adultos, dolor neuropático en adultos, tratamiento profiláctico de la cefalea crónica tipo tensional en los adultos, tratamiento profiláctico de la migraña en adultos y 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.

La presentación de la amitriptilina es en tabletas para administrarse por vía oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y el efecto total del antidepresivo puede establecerse al cabo de 2 - 4 semanas., sin embargo, los efectos adversos pueden ocurrir después de la primera dosis.

Se metaboliza en el hígado a nortriptilina teniendo una vida media plasmática de 10-50 horas para la amitriptilina y la nortriptilina 20-100 horas Se excreta vía renal en forma inactiva y de forma activa. Cantidades mínimas son excretadas vía biliar y a través de las heces. La vida media de eliminación es de 9 a 24 horas.

Unos de los efectos adversos más frecuentes que presentar los pacientes son: adormecimiento/somnolencia, temblor de las manos u otras partes del cuerpo, mareo, dolor de cabeza, latido cardiaco irregular, hipotensión ortostática, sequedad de boca, estreñimiento, náuseas, sudoración excesiva, entre otros.<sup>14</sup>

A continuación se presenta el plan de gestión de riesgo para el uso racional y seguro de la Amitriptilina.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 1 de 39

**PROPUESTA DE UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO PARA TABLETAS CON  
PRINCIPIO ACTIVO AMITRIPTILINA DE 25 mg.**

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 2 de 39

Parte I: generalidades del medicamento

**Tabla N° 3** Generalidades del medicamento.

Información sobre el principio activo	
Principio activo	Amitriptilina
Grupo fármaco- terapéutica	Antidepresivos. Inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas (antidepresivo tricíclico)
Nombre del TARC	
Fecha y país de la primera autorización en el mundo	Autorizado por la FDA, en estados unidos en el año de 1961.
Fecha y país del primer lanzamiento en el mundo	-----
Numero de medicamentos a los cuales les aplica este PGR	-----
Información administrativa del PGR	
Fecha de cierre del PGR	30/09/2023
Fecha de envío y numero de versión	06/10/2023-01
Lista	-----
Nombre fantasía	Triptizol
Breve información del medicamento	
Clase química	Antidepresivo Triciclico
Forma farmacéutica	Tabletas

Fuente. Elaboración propia.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 3 de 39

### Resumen de su mecanismo de acción

El mecanismo de acción de este fármaco no está completamente aclarado. Se sugiere que la amitriptilina inhibe el mecanismo de bomba de membrana responsable de la recaptación de aminas transmisoras, como la norepinefrina y la serotonina, aumentando así su concentración en las hendiduras sinápticas del cerebro. Estas aminas son importantes para regular el estado de ánimo.<sup>14</sup>

La hipótesis de las monoaminas en la depresión, una de las más antiguas, postula que las deficiencias de la neurotransmisión de serotonina (5-ht) y/o norepinefrina (ne) en el cerebro conducen a efectos depresivos. Este fármaco contrarresta estos mecanismos y este puede ser el mecanismo de la amitriptilina para mejorar los síntomas depresivos.<sup>14</sup>

Se desconoce si sus efectos analgésicos están relacionados con sus actividades que alteran el estado de ánimo o son atribuibles a una acción farmacológica diferente y menos obvia (o una combinación de ambas).<sup>14</sup>

#### Farmacodinamia:

Efectos en el dolor y la depresión.

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico y un analgésico. Tiene propiedades anticolinérgicas y sedantes. Los estudios clínicos han demostrado que la amitriptilina oral logra, como mínimo, una respuesta de buena a moderada hasta en 2/3 de los pacientes diagnosticados con neuralgia posherpética y en 3/4 de los pacientes diagnosticados con dolor neuropático diabético y síndromes de dolor neurogénico que frecuentemente son no responde a los analgésicos narcóticos.<sup>14</sup>

La amitriptilina también ha demostrado eficacia en diversos grupos de pacientes con dolor crónico no maligno. También se han realizado algunos estudios que

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 4 de 39

muestran eficacia en el tratamiento de la fibromialgia (un uso no autorizado de este medicamento).<sup>14</sup>

#### Efectos cardiovasculares y anticolinérgicos

La amitriptilina tiene fuertes propiedades anticolinérgicas y puede provocar cambios en el ECG y efectos similares a los de la quinidina en el corazón. La amitriptilina puede inhibir los canales iónicos, que son necesarios para la repolarización cardíaca (canales hERG), en el rango micromolar superior de concentraciones plasmáticas terapéuticas. Por lo tanto, la amitriptilina puede aumentar el riesgo de arritmia cardíaca.

La hipotensión ortostática y la taquicardia pueden ser un problema en pacientes de edad avanzada que reciben este medicamento en dosis normales para la depresión. Existe evidencia en la literatura de que estos efectos pueden ocurrir, raramente, en las dosis más bajas utilizadas en el tratamiento del dolor. Al igual que con cualquier otro agente antidepresivo tricíclico, la amitriptilina puede provocar un aumento de los niveles de glucosa.

#### Efectos sobre el umbral convulsivo

Este fármaco también disminuye el umbral convulsivo y provoca alteraciones en el EEG y los patrones de sueño.

#### Absorción

Se absorbe rápidamente tras la administración oral (la biodisponibilidad es del 30-60 % debido al metabolismo de primer paso). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 2 y 12 horas después de la administración oral o intramuscular. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario varían mucho y esta variación puede deberse a diferencias genéticas.<sup>14</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 5 de 39

### Volumen de distribución

El volumen aparente de distribución ( $V_d$ ) $\beta$  estimado después de la administración intravenosa es 1221 L  $\pm$  280 L; rango 769-1702 L (16 $\pm$ 3 L/kg).

Se encuentra ampliamente distribuido por todo el cuerpo <sup>6</sup>. La amitriptilina y el metabolito principal nortriptilina atraviesan la barrera placentaria y están presentes pequeñas cantidades en la leche. <sup>14</sup>

### Enlace proteico

Muy altamente unido a proteínas (95%) en plasma y tejidos.

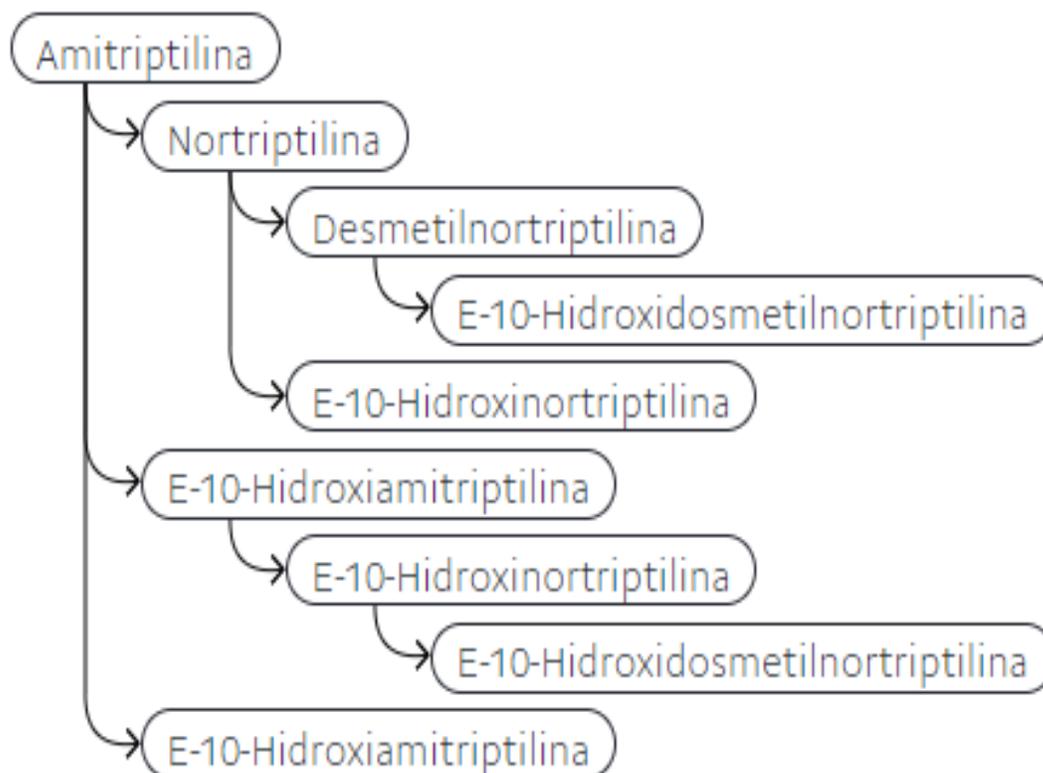
### Metabolismo

In vitro, el metabolismo de la amitriptilina se produce principalmente por desmetilación (CYP2C19, CYP3A4), así como por hidroxilación (CYP2D6), seguida de conjugación con ácido glucurónico. Otras isoenzimas implicadas en el metabolismo de la amitriptilina son CYP1A2 y CYP2C9. El metabolismo de este fármaco está sujeto a polimorfismos genéticos. <sup>14</sup>

El principal metabolito activo es la amina secundaria nortriptilina.

La nortriptilina es un inhibidor más potente de la noradrenalina que de la captación de serotonina, mientras que la amitriptilina inhibe la captación de noradrenalina y serotonina con igual eficacia. Otros metabolitos como cis y trans-10-hidroxi amitriptilina y cis y trans-10-hidroxi nortriptilina tienen el mismo perfil farmacológico que la nortriptilina pero son significativamente más débiles. La desmetilnortriptilina y el óxido de amitriptilina N sólo están presentes en el plasma en cantidades insignificantes; este último es en su mayoría inactivo. <sup>14</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 6 de 39



**Figura N°1** Metabolismo de la amitriptilina. Tomada del sitio web DRUGBANK en línea.

#### Ruta de eliminación

La amitriptilina y sus metabolitos se excretan principalmente por la orina. Prácticamente la dosis completa se excreta como conjugado de metabolitos de glucurónido o sulfato, y aproximadamente el 2% del fármaco sin cambios aparece en la orina. Del 25 al 50% de una dosis única administrada por vía oral se

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 7 de 39

excreta en la orina como metabolitos inactivos en un plazo de 24 horas. Pequeñas cantidades se excretan en las heces mediante eliminación biliar.<sup>14</sup>

Manejo del dolor neuropático en adultos.

Tratamiento profiláctico de la cefalea tensional crónica (ctth) en adultos

Tratamiento profiláctico de la migraña en adultos.

Tratamiento de la enuresis nocturna en niños de 6 años o más cuando se ha excluido la patología orgánica, incluida la espina bífida y los trastornos relacionados, y no se ha logrado respuesta a todos los demás tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, incluidos los antiespasmódicos y los productos relacionados con la vasopresina. Este producto sólo debe ser recetado por un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la enuresis persistente.

Usos no indicados en la etiqueta: síndrome del intestino irritable, trastornos del sueño, neuropatía diabética, agitación, fibromialgia e insomnio.

#### Dosificación

Cabe mencionar que la dosis se selecciona basado en forma farmacéutica/concentración adecuándose a la necesidad del paciente.

La dosificación actual para mencionadas enfermedades crónicas, basada en ficha técnica para amitriptilina es la siguiente:

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 8 de 39

### Trastorno depresivo mayor

La dosis debe iniciarse a un nivel bajo y aumentarse gradualmente, vigilando cuidadosamente la respuesta clínica y cualquier indicio de intolerabilidad.

#### 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

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 9 de 39

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 con reacciones adversas al medicamento 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.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 10 de 39

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 para:

Niños de 6 a 10 años: 10 mg - 20 mg al día. Se debe utilizar una dosis adecuada para este grupo de edad.

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.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 11 de 39

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

Para pacientes con función renal reducida, este medicamento se puede administrar en sus dosis habituales a los pacientes con insuficiencia renal.

Para pacientes con función hepática reducida, se aconseja una dosis bajo estricto cuidado y vigilancia idealmente llevando un control 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., 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.

### Parte ii: especificaciones de seguridad

#### A. Epidemiología de la indicación y población diana

La amitriptilina en su impacto es usada para condiciones crónicas.

En estudios mostrados en su ficha técnica muestra que los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de edad  $\geq 50$  años, muestran un aumento del

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 12 de 39

riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.<sup>15</sup>

#### B. Especificaciones de seguridad no clínicas

##### Toxicidad

Tdlo oral (niños): 4167 µg/kg

Tdlo oral (hombre): 714 µg/kg/1d (intermitente)

Tdlo oral (mujer): 10 mg/kg

La ingestión de 750 mg o más por parte de un adulto puede provocar una toxicidad grave. Los efectos en caso de sobredosis aumentan aún más con la ingestión simultánea de alcohol y otro agente psicotrópico. Los síntomas de una sobredosis incluyen presión arterial anormalmente baja, confusión, convulsiones, pupilas dilatadas y otros problemas oculares, alteración de la concentración, somnolencia, alucinaciones, función cardíaca alterada, latidos cardíacos rápidos o irregulares, temperatura corporal reducida, estupor y falta de respuesta o coma, entre otros<sup>15</sup>.

##### Uso en el embarazo

Para la amitriptilina, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre su uso durante el embarazo. No se recomienda la amitriptilina durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y sólo después de una cuidadosa consideración tanto de los riesgos como de los beneficios.<sup>15</sup>

##### Uso en lactancia

La amitriptilina y sus metabolitos se excretan en la leche materna (correspondiente al 0,6 % - 1 % de la dosis materna). Se debe considerar un riesgo para el niño lactante. Se debe tomar una decisión sobre si es apropiado interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con este medicamento, considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 13 de 39

#### Efectos sobre la fertilidad

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. No hay datos disponibles sobre los efectos de la amitriptilina en la fertilidad humana <sup>15</sup>.

#### Mutagénesis y carcinogénesis.

El potencial genotóxico de la amitriptilina se ha investigado en varios estudios in vitro e in vivo. Aunque estas investigaciones mostraron algunos resultados contradictorios, no se puede excluir la posibilidad de que la amitriptilina produzca anomalías cromosómicas. Hasta la fecha no se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. <sup>15</sup>

La amitriptilina tiene potencial para afectar a otros medicamentos de diferentes formas como las siguientes:

#### Combinaciones contraindicadas

Imao (tanto no selectivos como selectivos a [moclobemida) y b [selegilina]): riesgo de “síndrome serotoninérgico” <sup>15</sup>

#### 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 (p. Ej., como parte de la composición de anestésicos locales y generales y descongestionantes nasales) <sup>15</sup>.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 14 de 39

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.<sup>15</sup>

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 antiaritmícos 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).<sup>15</sup>

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

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 15 de 39

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 síncope y torsaide de pointes.<sup>15</sup>

#### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

Depresores del snc: la amitriptilina puede potenciar los efectos sedantes del alcohol, los barbitúricos y otros depresores del snc.

Así mismo otros medicamentos tienen potencial para afectar la amitriptilina por lo que necesitan n seguimiento clínico más a detalle.

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.<sup>15</sup>

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 potente

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 16 de 39

conocido de cyp2d6, se debe considerar la monitorización de las concentraciones plasmáticas del atc. Puede ser necesario ajustar la dosis de amitriptilina.

Se recomienda precaución en caso de administración concomitante de amitriptilina con duloxetine, un inhibidor moderado de cyp2d6.

Otros inhibidores del citocromo p450: la cimetidina, el metilfenidato y los antagonistas de los canales del calcio (p. Ej., 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.<sup>15</sup>

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.<sup>15</sup>

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

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 17 de 39

la consiguiente reducción de sus concentraciones plasmáticas y de la respuesta antidepressiva.

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.<sup>15</sup>

C. Exposiciones en ensayos clínicos.

D. Poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos.

La población que no se presenta datos en sus ensayos clínicos y si se presenta, pero en poca aclaración es la población pediátrica.

Aunque bien se menciona limitados estudios en mujeres embarazadas,

E. Experiencia post-autorización

F. Requerimientos adicionales sobre las especificaciones de seguridad

G. Riesgos identificados y potenciales

Dentro de los riesgos identificados de la amitriptilina se comparte estas reacciones adversas con otros medicamentos antidepressivos tricíclicos.

Basado en ficha técnica se detalla la frecuencia y reacciones adversas identificadas.

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)

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 18 de 39

**Tabla N<sup>o</sup> 4** Reacciones Adversas de la amitriptilina <sup>15</sup>.

Clasificación de órganos del sistema medra	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

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 19 de 39

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 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	Tinnitus.
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	Miocardiópatías, torsade de pointes.
	No conocidas	Miocarditis hipersensible

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 20 de 39

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.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 21 de 39

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.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 22 de 39

### Parte III: plan de farmacovigilancia

#### Paso 1. Resumen de los problemas de seguridad actuales.

Se destaca mencionar que antes de iniciar un tratamiento con amitriptilina la dosis debe ser individualizada según sea la necesidad que el paciente presente. Se deja establecido que, en población pediátrica comprendida desde recién nacidos, niños, adolescentes menores de 18 años no administrar amitriptilina ya que basándose en ficha técnica se establece que no hay seguridad y eficacia a largo plazo para tratar ciertas afecciones como lo son dolor neuropático ya sea cefalea tipo tensional y migraña y trastorno depresivo mayor. Sin embargo, para niños mayores o igual de 6 años se ha demostrado eficacia y seguridad en la afección enuresis nocturna.

Basado en ficha técnica los estudios han 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 <sup>15</sup>
- 

En pacientes que su función hepática se presente reducida se recomienda manejarse con mucho cuidado y control de niveles séricos.

La amitriptilina se ve contraindicada en pacientes que sean o presenten ser alérgicos al principio activo o a alguno de sus excipientes pacientes que en su estado de salud hayan presentado infarto de miocardio de forma recién a iniciar tratamiento a amitriptilina.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 23 de 39

Cabe mencionar las interacciones medicamentosas como los inhibidores de la monoamino oxidasa otro grupo de antidepresivos.

Para establecer seguridad a los pacientes se debe mantener la más mínima dosis posible ya que dosis altas existe la probabilidad de que se produzcan arritmias cardiacas e hipotensión grave. Una de las poblaciones más importantes que necesitan una vigilancia estrecha son los pacientes que presentan pensamientos de suicidio ya que su estado proporciona un mayor cuidado por lo que al usar tratamiento con amitriptilina se debe seguir una estrecha vigilancia.

Pacientes diabéticos se debe de tener en cuenta que su terapia antidiabética debe de sufrir ciertos ajustes al usar un tratamiento con amitriptilina ya que este principio activo modifica la respuesta de la insulina y glucosa.

Uno de los excipientes más importantes que lleva la amitriptilina es la lactosa; esto cabe mencionar ya que muchas personas en la actualidad son intolerantes a la lactosa.

Dentro de los riesgos identificados más frecuentes que se reportan en la ficha técnica como trastornos psiquiátricos es la agresión, estado de confusión, disminución de la libido

Paso 2. Prácticas de farmacovigilancia de rutina.

Primera actividad. Una de las actividades a incluir dentro de las actividades de farmacovigilancia es realizar monitoreo de alertas sanitarias para Amitriptilina dentro de las cuales se detallan sitios web de realce interés en medicamentos.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 24 de 39

A nivel Internacional

La agencia española de medicamentos y productos sanitarios; a continuación, los pasos para ingresar al sitio web, y poder darles seguimiento a las alertas sanitarias.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Ingresar al link <https://www.aemps.gob.es/>

Dar click en la pestaña “Comunicación”

La AEMPS ▾ Medicamentos de uso humano ▾ Medicamentos veterinarios ▾ Productos sanitarios ▾ Cosméticos ▾ Biocidas y cuidado personal ▾

Comunicación ▾ Industria farmacéutica ▾ Profesional Sanitario ▾ Ciudadanía ▾ CNCps

Acceder a las pestañas, alertas, notas informativas y notas informativas de seguridad.

Notas informativas

Alertas

Notas informativas de seguridad

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 25 de 39

Continuación

Dando click en alertas, se despliega varias opciones más, dar clic sobre la de interés.

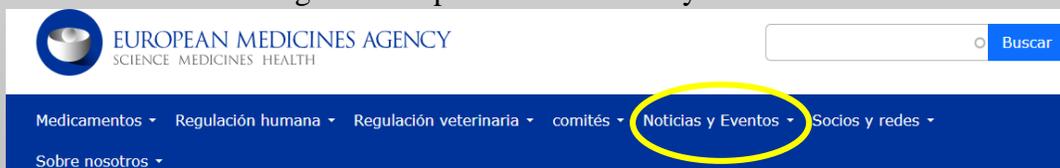


**Figura N° 2** Pasos para ingresar al sitio web de la Agencia Española.<sup>14</sup>

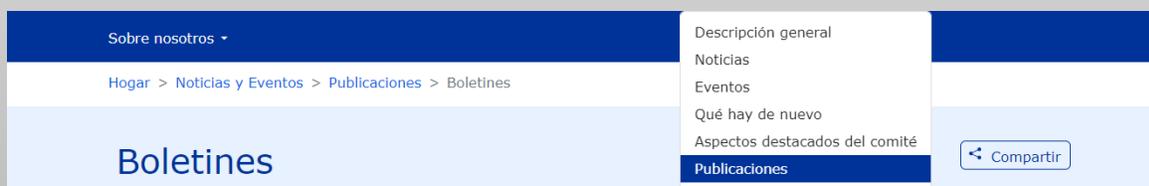
### AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Ingresar al link <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>

Al ingresar al sitio web, empezar a explorar el area de interes. Para alertas sanitarias ingresar a la pestaña de noticias y eventos.



Desplegar la pestaña y abordar en las siguientes pestañas según el área sea de interés.



**Figura N° 3.** Pasos para ingresar al sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos.<sup>17</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 26 de 39

## ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Ingresar al link <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol>

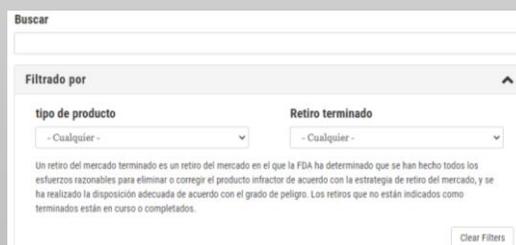
Hacer click en la opción “Menús”



Dar click en la opción “Retiros, retiros del mercado y alertas de seguridad”



Escribir en el buscador un medicamento de interés o desplegar la página para ver las alertas recientes.



Buscar

Filtrado por

tipo de producto: -Cualquier-

Retiro terminado: -Cualquier-

Un retiro del mercado terminado es un retiro del mercado en el que la FDA ha determinado que se han hecho todos los esfuerzos razonables para eliminar o corregir el producto infractor de acuerdo con la estrategia de retiro del mercado, y se ha realizado la disposición adecuada de acuerdo con el grado de peligro. Los retiros que no están indicados como terminados están en curso o completados.

Clear Filters

Figura N° 4 Pasos para ingresar al sitio web de la FDA.<sup>16</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 27 de 39

Dentro del territorio salvadoreño la actividad de monitoreo de alerta sanitaria de medicamentos especialmente amitriptilina son los siguientes:

### DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Ingresar al link <https://www.medicamentos.gob.sv/?p=1770>

Dar click en la pestaña “Nuestro trabajo”



Acceder a las pestañas, alertas sanitarias.



Dando click en alertas sanitarias, se despliega varias opciones más, dar clic sobre la de interés.



**Figura N°5.** Pasos para ingresar al sitio web de la Dirección Nacional de Medicamentos. <sup>18</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 28 de 39

## CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA

Ingresar al link <https://cnfv.salud.gob.sv/>

Dar click en la pestaña “Alertas”



Acceder a las pestañas, alertas nacionales de seguridad



Dando click en alertas nacionales de seguridad, se despliega los tipos de alerta en sus años respectivos



**Figura N° 6** Pasos para ingresar al sitio web de la Centro Nacional de Farmacovigilancia.<sup>19</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 29 de 39

El monitoreo de alertas sanitarias permite mantener una actualización constante de lo que pasa post-comercialización del medicamento; por lo que la actualización día a día es imprescindible como parte de realizar farmacovigilancia.

El notificar es una actividad de farmacovigilancia mas a incluir; a través de la notificación espontanea al Centro Nacional de Farmacovigilancia dentro del territorio salvadoreño por medio del formulario de notificación de Reacción Adversa a Medicamentos- Hoja amarilla.

Lo cual requiere llenar los campos mínimos necesarios para poder ser notificada. Según Art. 24.- La notificación de todas las unidades efectoras debe realizarse cumpliendo lo siguiente:

La notificación debe ser en idioma castellano

La notificación debe contar con los 4 campos mínimos siguientes para ser válida ante el CNFV:

- Nombre o iniciales del paciente.
- Nombre del producto farmacéutico, producto natural, suplemento vitamínico, vacuna u homeopático sospechoso.
- Reacción adversa o evento adverso presentado.
- Información de contacto del notificador. <sup>16</sup>

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 30 de 39

Debe ser de acuerdo a lo establecido en las normativas que establezca el CNFV que incluye la forma detallada en formularios en los tiempos establecidos para que sea aceptada.

Se establecen situaciones que se deben de reportar

Casos individuales, series de casos de sospechas de reacciones adversas conocidas o inesperadas, reacciones adversas, ESAVI, errores programáticos y cualquier otro problema relacionado a productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas y homeopáticos ocurridos en El Salvador. Para este plan de gestión de riesgos aplica para amitriptilina.<sup>16</sup>

Rumores de reacción adversa, falla terapéutica y errores de medicación relacionados al uso de productos farmacéuticos, productos naturales, suplementos vitamínicos, vacunas y homeopáticos ocurridos en El Salvador.

Todo caso reportado debe enviarse a través del sistema de notificación espontanea oficial del Centro Nacional de Farmacovigilancia, presentando el formulario.

Paso 3. Una actividad a incluir en el plan de farmacovigilancia es educación a pacientes aplicado a farmacias y botiquines; en primer lugar, botiquines donde se prescribe por parte del médico amitriptilina para cierta afección, en el cual la interacción farmacéutico-paciente se puede dar de forma activa.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 31 de 39

En las farmacias al momento de adquirir el medicamento amitriptilina, el profesional químico farmacéutico y los farmacodependientes tienen la oportunidad de relacionarse con el paciente.

Esta actividad va dirigida de forma de educar al paciente para evitar el abuso en el consumo de la amitriptilina; debido a su efecto sedante las personas podrían abusar de su uso, más en personas con trastorno de sueños aprovechando el efecto sedante.

El proceso de educación a paciente involucra una exposición del tema a cerca de la amitriptilina incluyendo puntos:

¿Qué es la amitriptilina?

¿Para qué sirve la amitriptilina?

Efectos Secundarios

¿Qué es el abuso en los medicamentos?

Incluirá un espacio abierto al paciente para aclarar sus dudas acerca del uso del medicamento. Donde el farmacéutico se dirigirá a manera de solventar dudas en los pacientes.

Parte iv: Medidas de minimización de riesgos.

Para riesgos identificados detallados en ficha técnica las medidas de minimización que se establecen son las siguientes:

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 32 de 39

**Tabla N<sup>a</sup> 5** Medidas de minimización de riesgos.

Riesgo Identificado	Medida de Minimización
Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.	Realizar exámenes clínicos como hemograma y analítica completa en sangre para monitorear parámetros establecidos, se puede establecer dieta rica en alimentos que aporten los nutrientes necesarios para un balance de glóbulos rojos y blancos.
Disminución del apetito.	Añadir vitaminas y minerales durante el tratamiento con amitriptilina con el fin de mantener un equilibrio debido a la falta de la cantidad suficiente de alimento.
Anorexia, aumento o disminución de los niveles de azúcar.	En pacientes especialmente diabéticos, mantener un control periódico de glucosa mientras está en tratamiento con amitriptilina, añadiendo a esto el ajuste de dosis de su tratamiento hipoglucémico.
Agresión	Mantener en constante vigilancia al paciente y evaluar su grado de agresión, si es en extremo cambiar antidepresivo.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 33 de 39

Estado de confusión, disminución de la libido, agitación.	Monitorear estado de salud del paciente
Hipomanía, manía, ansiedad, insomnio, pesadilla.	En caso de presentar este riesgo identificado sustituir el antidepresivo a que uno de los efectos terapéuticos de la amitriptilina es su efecto sedante, que con llevaría a un estado más factible para dormir; y si el sueño no es satisfactorio monitorear el estado de alerta del paciente y acompañar de revisión psicológica/psiquiátrica.
Delirio (en pacientes de edad avanzada), alucinación, Pensamientos o conductas suicidas.*	Estricto monitoreo y vigilancia del paciente y en su instancia suspender inmediatamente el uso de la amitriptilina ya que se contraindica en pacientes con pensamientos suicidas ya que puede agravar su estado mental y poder atentar contra su vida.
Paranoia	Monitoreo y vigilancia del paciente, añadir consulta psicológica y/o psiquiatra.
Somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria).	Para mareo añadir un antiemético al tratamiento no se establecen contraindicaciones o interacciones medicamentosa.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 34 de 39

Alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.	Referir a Neurología y/o psiquiatría según evaluación médica. Agregando medidas según sea el evento adverso como lo es enjuague bucal para la disgeusia y terapias para ataxia.
Convulsión.	Suspender uso de amitriptilina, sustituir por otro antidepresivo o depende la afección a tratar. Añadir anticonvulsivante.
Acatisia, polineuropatía	En casos de polineuropatía se refiere a usar corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina dependiendo el tipo de polineuropatía que se origine.
Alteraciones extrapiramidales	En primera instancia reducir la dosis, sin embargo también se añade de ser posible cambiar de medicamento.
Alteraciones de la acomodación.	En primera instancia reducir la dosis, sin embargo también se añade de ser posible cambiar de medicamento.
Midriasis.	Ayuda no farmacológica como usar gafas de sol para disminuir la sensibilidad al sol. Referir a consulta oftálmica para que un especialista trate la midriasis.
Glaucoma agudo	Referir a oftalmología y si de ser posible cambiar medicamento.
Ojo seco	Agregar un lubricante para los ojos.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 35 de 39

Tinnitus.	Agregar uso de Glicerina gotas óticas.
Palpitaciones, taquicardia.	Control electrocardiograma, referir a cardiología, y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama.	Referir a cardiología, y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca.	Referir a cardiología, y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Arritmia.	Referir a cardiología, y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Miocardopatías, torsade de pointes.	Referir a cardiología, y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Miocarditis hipersensible	Referir a cardiología, y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Hipotensión ortostática.	Referir a cardiología y/ medicina interna y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Hipertensión.	Referir a cardiología y/ medicina interna y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 36 de 39

Hipertermia	Agregar un antipirético.
Congestión nasal.	Agregar un descongestionante nasal, sea tópico o inhalado.
Inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente (alveolitis, síndrome löffler).	Referir a Neumología y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas.	Agregar un antiemético, referir una dieta alta en fibra, agregar un laxante eje. Fibra hidrofílica que ayudara a mejorar la digestión y evitar el estreñimiento.
Diarrea, vómitos, edema lingual.	Añadir antiemético, antidiarreico y/o diurético.
Agrandamiento de las glándulas salivales, íleo paralítico.	Referir a médico especialista.
Ictericia.	Mejorar la nutrición, añadir tratamiento de inmunoglobulina intravenosa.
Insuficiencia hepática (p. Ej. Enfermedad hepática colestásica).	Referir a gastrología y/ medicina interna y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Hepatitis	Referir a médico especialista.
Hiperhidrosis.	Iniciar terapia tópica con fármacos anticolinérgicos y preparados astringentes y curtientes.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 37 de 39

Exantema, urticaria, edema facial.	Agregar antihistamínico para reducir exantema y urticaria que puede producirse y terapia tópica eje. Cremas
Alopecia, reacción de fotosensibilidad.	Añadir cosméticos eje. Champú para tratar la alopecia.
Trastornos urinarios	En el caso si se trata enuresis nocturna suspender el uso, control de infección de vías urinarias por medio de examen general de orina, agregar antiséptico de las vías urinarias o antibiótico según sea el caso.
Retención urinaria.	Agregar un diurético.
Disfunción eréctil.	Referir a especialista. Sugerir tratamiento no farmacológico aumentando moderadamente la cantidad de alimentos ricos en precursores de testosterona.
Ginecomastia.	Referir a ginecología, de ser posible suspender y/o cambiar de medicamento.
Fatiga, sensación de sed.	Aumentar el consumo de agua
Pirexia.	Añadir en el tratamiento un antipirético.
Aumento de peso.	Una dieta balanceada y ejercicio acompañado de un ajuste de dosis en el tratamiento.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 38 de 39

Anomalías en el electrocardiograma, prolongación del intervalo qt electrocardiográfico, prolongación del complejo qrs en el electrocardiograma, hiponatremia.	Referir a cardiología y/ medicina interna y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.
Aumento de la presión intraocular.	Referir a oftalmología.
Pérdida de peso. Anomalías de las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de las transaminasas.	Referir a gastrología y/o medicina interna y de ser posible suspender y cambiar a otro medicamento.

Fuente. Elaboración propia.

	FARMACOVIGILANCIA	Código: FF.QQ-01-09-31
	RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN	Versión 01
	PLAN DE CONTROL DE RIESGO PARA AMITRIPTILINA TABLETAS	Página: 39 de 39

Parte v: Resumen del plan de Gestión de riesgos.

El plan de gestión de riesgos está orientado a los pacientes que usan amitriptilina tableta en concentración de 25 mg, mencionando que la dosis se ajusta a la necesidad del paciente según el estado de salud y enfermedad que afecte.

Este documento presenta la información farmacológica correspondiente, sin embargo resalta algunos puntos que por falta de información de estudios deben considerarse para minimizar los riesgos potenciales del medicamento.

Es importante mencionar que las enfermedades a tratar con amitriptilina son trastorno depresivo mayor, dolores neuropático, profilaxis de la cefalea crónica tipo tensional, profilaxis de la migraña y enuresis nocturna aplicable a niños mayores de 6 años. El usar amitriptilina en otras afecciones no comprobadas en estudios puede aumentar los riesgos en su uso.

Dentro del plan de gestión de riesgo se establece el plan de farmacovigilancia a seguir estableciendo prácticas propias de farmacovigilancia aplicables a la normativa nacional que establece los procesos de cómo hacer farmacovigilancia en El Salvador.

Así mismo se proporciona de medidas de minimización de riesgos para disminuir el riesgo y aumentar el beneficio; sin embargo, los riesgos identificados en su mayoría pueden comprometer la vida del paciente, ya sea empeorando o deteriorando el estado de salud de las personas. Pero se busca establecer medidas de minimización viables al uso de la amitriptilina.

## **CAPÍTULO V**

## 5.0 CONCLUSIONES

1. La propuesta del plan de gestión de riesgo para tabletas con principio activo amitriptilina de concentración de 25 mg se basa en los riesgos identificados y/o potenciales que se detallan en la ficha técnica; y establece un plan de minimización de dichos riesgos mencionados acompañado de un plan de farmacovigilancia donde reúne actividades que acompañan el desarrollo del plan de gestión de riesgos.
2. Dentro de la propuesta del plan de gestión de riesgos uno de los aspectos fundamentales a considerar lo que describe la farmacocinética y farmacodinamia del principio activo Amitriptilina; que en la realidad el beneficio de usarla no siempre es el resultado sino que se presentan reacciones adversas a este medicamento o un problema relacionado a él por lo que se establecen medidas que buscarán que disminuyan las reacciones adversas.
3. Para la recolección de información post-comercialización de cierto medicamento es de darle seguimiento a actividades que nos dirijan a nuevos conocimientos, nuevas búsquedas, publicaciones y estudios recientes cerca de la Amitriptilina. Esto por medio de sitios oficiales de entes regulatorias, sitios oficiales de publicaciones de artículos científicos de esta forma estar a la vanguardia de las actualizaciones a un medicamento.
4. Como recurso bibliográfico importante para la recolección de información es la ficha técnica del medicamento siendo un documento oficial emitido por el Titular de Registro a la entidad regulatoria; ya que actualmente en base de datos no hay publicaciones, reportes estudios inclusive alertas sanitarias vigentes para Amitriptilina tabletas 25 mg; por lo que el documento más actualizado y valido desde el 2012 es la ficha técnica la cual detalla aspectos importantes acerca del medicamento amitriptilina, otro recurso fundamental es el prospecto del medicamento del mismo titular fabricante que la ficha técnica, el cual detalla información necesaria dirigida al paciente.

Ambos documentos cumplen un papel esencial en el diseño del plan de gestión de riesgo ya que a través de ellos se pudo verificar advertencias de uso,

contraindicaciones, riesgos potenciales y/o identificados, interacciones y precauciones de uso.

5. Las directrices propuestas para el uso adecuado son las medidas de minimización de riesgo que se han establecido para cada riesgo identificado, el cual buscan disminuir y/o evitar los daños que un paciente se expone al uso del fármaco; con esta forma se tiene como propósito que el beneficio aumente para que el consumo del fármaco sea eficaz y seguro.

## **CAPÍTULO VI**

## 6.0 RECOMENDACIONES

1. Al profesional químico farmacéutico que desempeñe labores profesionales en farmacias y botiquines realizar monitoreo de alertas sanitarias a través del sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Dirección Nacional de Medicamentos como entes reguladoras en farmacovigilancia. Reportar hallazgos o intervención ante una reacción adversa presente para amitriptilina tabletas de 25 mg por medio del recurso hoja amarilla que es el formato para realizar notificación espontaneas; como parte de actividades de farmacovigilancia que establece el plan de gestión siendo una parte de integral del campo de acción que desempeña el farmacéutico.
2. Al profesional químico farmacéutico, evaluar la indicación y posología con la cual ha sido indicado amitriptilina tableta de 25 mg en los pacientes correspondientes de dispensar el medicamento con el fin de seguir los parámetros establecidos del uso correcto de la amitriptilina.
3. Al profesional químico farmacéutico, integrarse con otros profesionales de salud para formar comités farmacoterapéutico o farmacovigilancia con el fin de establecer el plan de gestión de riesgos orientado a Amitriptilina tabletas 25 mg para realizar actividades rutinarias de farmacovigilancia dentro de sus actividades laborales que contribuya a hacer más seguro el uso de la amitriptilina tableta 25 mg.
4. Al profesional químico farmacéutico, considerar fortalecer el contenido sobre de farmacovigilancia recibiendo formación o siendo parte de cursos, diplomados, capacitaciones relacionadas a farmacovigilancia.
5. A las instituciones formadoras de profesionales para la salud considerar actualizar el plan de estudios incluyendo contenido sobre farmacovigilancia, para ampliar el conocimiento de los profesionales; de esta forma el campo de acción y desarrollo de labores del farmacéutico sea de forma integral; acompañado del fortalecimiento en el plan de estudios de farmacología en los profesionales para la salud egresados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Farmacovigilancia [Internet]. Paho.org. [citado el 21 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/farmacovigilancia>
2. Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [Internet]. Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza. 2018 [citado el 20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>
3. Problemas relacionados con medicamentos y resultados negativos asociados a la medicación [Internet]. Gov.ar. [citado el 12 de agosto de 2023]. Disponible en: [https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/199659/968139/file/Problema%20Relacionado%20con%20Medicamentos%20\(PRM\).pdf](https://www.santafe.gov.ar/index.php/web/content/download/199659/968139/file/Problema%20Relacionado%20con%20Medicamentos%20(PRM).pdf)
4. Norma Técnica de Farmacovigilancia [Internet]. CNFV. [Citado el 21 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/download/norma-tecnica-de-farmacovigilancia/>
5. Paho.org. [citado el 21 de mayo de 2023]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category\\_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es)
6. Paho.org. [citado el 21 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2014/Consulta-plan-de-gestion-de-riesgo.pdf>
7. Santa Bombiela. C, Ramos Vargas, C, Estudio de casos de reacciones adversas e intoxicaciones con antidepresivos tricíclicos notificados en Bogotá D.C (Colombia, 2008-2016). [Internet]. 2017 [citado: 2023, julio]
8. La amitriptilina hidrocloreuro - contra la depresión [Internet]. ari.info. [citado el 21 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.animalresearch.info/es/desarrollo-farmacologico/drug-prescriptions/amitriptyline-hydrochloride/>
9. Amitriptilina [Internet]. Eutimia.com. [citado el 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.eutimia.com/psicofarmacos/antidepresivos/amitriptilina.htm>
10. Rocío QFB, Vazquez M, En M, Fco A, Tomás Delgado C, Salgado QFBH. Gob.mx. [citado el 21 de junio de 2023]. Disponible en: [http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicoZIP/fichas\\_tecnicasde\\_medicamentos\\_2016/Psiquiatria\\_ED\\_2016.pdf](http://data.salud.cdmx.gob.mx/portal/images/infosalud/archivos/cuadrobasicoZIP/fichas_tecnicasde_medicamentos_2016/Psiquiatria_ED_2016.pdf)
11. De las principales causas de daño prevenible SLE de MU. Errores de Medicación [Internet]. Ispch.cl. [citado el 21 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/07/images/parte04.pdf>

12. Giménez Castellanos J, Herrera Carranza J. Errores de medicación. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2004 [citado el 20 de julio de 2023]; 18(9):44–51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-errores-medicacion-13068669>
13. Doctoral T. Riesgo de errores de medicación y conocimientos de farmacología del profesional de enfermería en una unidad de cuidados críticos [Internet]. Core.ac.uk. [citado el 15 de julio de 2023]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/84750116.pdf>
14. Amitriptyline. [citado: septiembre, 2023]; Disponible en: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00321>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AE. :: CIMA :: Ficha técnica tryptizol 10 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. Aemps.es. [citado el 21 de julio de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51064/FT\\_51064.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/51064/FT_51064.html)
16. FDA en español [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. FDA; 2023 [citado el 18 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/about-fda/fda-en-espanol>
17. European Agency for Safety & Health at Work - Information, statistics, legislation and risk assessment tools [Internet]. Europa.eu. [citado el 18 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://osha.europa.eu/es>
18. Dirección Nacional de Medicamentos [Internet]. Gob.sv. [citado el 21 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/>
19. CNFV Centro Nacional de Farmacovigilancia [Internet]. CNFV. [citado el 21 de enero de 2024]. Disponible en: <https://cnfv.salud.gob.sv/>

## **ANEXOS**

**ANEXO N° 1**  
**FICHA TÉCNICA DE AMITRIPTILINA**

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tryptizol 10 mg comprimidos recubiertos con película  
Tryptizol 25 mg comprimidos recubiertos con película  
Tryptizol 50 mg comprimidos recubiertos con película  
Tryptizol 75 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Tryptizol 10 mg contiene 10 mg de amitriptilina hidrocloreuro.  
Cada comprimido de Tryptizol 25 mg contiene 25 mg de amitriptilina hidrocloreuro.  
Cada comprimido de Tryptizol 50 mg contiene 50 mg de amitriptilina hidrocloreuro.  
Cada comprimido de Tryptizol 75 mg contiene 75 mg de amitriptilina hidrocloreuro.

Excipientes con efecto conocido:

Lactosa hidratada. Cada comprimido de 10 mg, 25 mg, 50 mg y 75 mg contiene 11,10 mg, 10,40 mg, 20,80 mg y 30,96 mg de lactosa, respectivamente.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Tryptizol 10 mg: comprimido redondo, biconvexo, de color azul.  
Tryptizol 25 mg: comprimido redondo, biconvexo, de color amarillo.  
Tryptizol 50 mg: comprimido redondo, de color beige.  
Tryptizol 75 mg: comprimido redondo, de color naranja.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tryptizol 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, incluido antiespasmódicos y productos relacionados con la vasopresina. Este medicamento sólo debe prescribirlo un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la enuresis persistente.

## 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

La dosis debe iniciarse a un nivel bajo y aumentarse gradualmente, vigilando cuidadosamente la respuesta clínica y cualquier indicio de intolerabilidad.

#### *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.

#### 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 con reacciones adversas al medicamento 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 (ver sección 4.4).

#### *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 para:

- niños de 6 a 10 años: 10 mg - 20 mg al día. Se debe utilizar una dosis adecuada para este grupo de edad.
- 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*

##### *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., bupropion, 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

Tryptizol 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 cardíaco o trastornos del ritmo cardíaco 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 cardíacas 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 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.

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.

#### 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, insomnio e irritabilidad.

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

#### 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 la 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.

Tryptizol 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**

##### Combinaciones contraindicadas

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

##### 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 (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 antiarrítmicos 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 síncope y torsade de pointes.

##### Combinaciones que requieren precauciones de empleo

*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 potente 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).

Se recomienda precaución en caso de administración concomitante de amitriptilina con duloxetina, un inhibidor moderado de CYP2D6.

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

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.

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

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### 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 (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, hipertonia, 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)

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia.
Trastornos del metabolismo	Raras	Disminución del apetito.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Término preferido</b>
y de la nutrición		
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, polineuropatía
	No conocidas	Alteraciones extrapiramidales
Trastornos oculares	Muy frecuentes	Alteraciones de la acomodación.
	Frecuentes	Miđriasis.
	Muy raras	Glaucoma agudo
	No conocida	Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tinnitus.
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	Miocardopatías, torsade de pointes.
	No conocidas	Miocarditis hipersensible
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.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
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 a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

#### **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 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, choque cardiogénico. Acidosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia. . En la farmacovigilancia y en los estudios se notificaron casos de desenmascaramiento del síndrome de Brugada y patrones ECG de Brugada (PEB) asociados a sobredosis de amitriptilina.

**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.

La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente propensos a coma, cardiotoxicidad, depresión respiratoria, convulsiones, hiponatremia, letargo, taquicardia sinusal, somnolencia, náuseas, vómitos e hiperglucemia..

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 cardíaca 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 rhabdomiólisis 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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico:

Antidepresivos - Inhibidor 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 antidepressivas.

Los antidepressivos 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 antidepressivos 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 ( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  horas; intervalo: 1,93 - 7,98 horas). Tras la administración oral de 50 mg, se observó una  $C_{max}$  media =  $30,95 \pm 9,61$  ng/ml; intervalo: 10,85 - 45,70 ng/ml ( $111,57 \pm 34,64$  nmol/l; intervalo: 39,06 - 164,52 nmol/l). La biodisponibilidad oral absoluta media es del 53 % ( $F_{abs} = 0,527 \pm 0,123$ ; 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  $1.221 \pm 280$  l; intervalo: 769 - 1.702 l ( $16 \pm 3$  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-hidroxi-amitriptilina y la *cis*- y *trans*-10-hidroxi-nortriptilina 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-hidroxi-nortriptilina, pero la mayoría de los metabolitos son conjugados.

#### Eliminación

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de la amitriptilina tras su administración oral es de aproximadamente 25 horas ( $24,65 \pm 6,31$  horas; intervalo: 16,49-40,36 horas). El aclaramiento sistémico ( $Cl_r$ ) medio es de  $39,24 \pm 10,18$  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 ( $Cl_r$ ) 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) (ver sección 4.2).

### 5.3. 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 (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 carcinogenicidad a largo plazo.

En los estudios de reproducción, no se observaron efectos teratogénos 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. Lista de excipientes

Tryptizol 10 mg: lactosa hidratada, fosfato cálcico dibásico, celulosa en polvo, almidón de maíz, sílice coloidal, ácido esteárico, estearato magnésico, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), talco, laca aluminica FD&C azul 2 y cera de carnauba.

Tryptizol 25 mg: lactosa hidratada, fosfato cálcico dibásico, celulosa en polvo, almidón de maíz, sílice coloidal, ácido esteárico, estearato magnésico, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), talco, laca aluminica color amarillo (E104), óxido de hierro amarillo (E172) y cera de carnauba.

Tryptizol 50 mg: lactosa hidratada, fosfato cálcico dibásico, celulosa en polvo, almidón de maíz, sílice coloidal, ácido esteárico, estearato magnésico, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), talco, laca aluminica color amarillo (E104), y cera de carnauba.

Tryptizol 75 mg: lactosa hidratada, fosfato cálcico dibásico, celulosa en polvo, almidón de maíz, laca aluminica color amarillo FD&C 6 (E110), sílice coloidal, ácido esteárico, estearato magnésico, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), talco y cera de carnauba.

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

3 años.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Tryptizol 10 mg: blisters de Al/PVC en envases conteniendo 24 comprimidos.  
Tryptizol 25 mg: blisters de Al/PVC en envases conteniendo 24 y 60 comprimidos.  
Tryptizol 50 mg: blisters de Al/PVC en envases conteniendo 30 comprimidos.  
Tryptizol 75 mg: blisters de Al/PVC en envases conteniendo 30 comprimidos.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.  
Vía Complutense, 140  
28805 Alcalá de Henares – Madrid  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Tryptizol 10 mg: 51.064  
Tryptizol 25 mg: 37.130  
Tryptizol 50 mg: 55.015  
Tryptizol 75 mg: 55.013

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Tryptizol 10 mg:  
Fecha de la primera autorización 09/marzo/1973  
Tryptizol 25 mg:  
Fecha de la primera autorización 09/marzo/1973  
Tryptizol 50 mg:  
Fecha de la primera autorización 07/noviembre/1980  
Tryptizol 75 mg:  
Fecha de la primera autorización 07/noviembre/1980

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Febrero de 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

**ANEXO N° 2**  
**PROSPECTO DE AMITRIPTILINA**

## Prospecto: información para el paciente

### **Tryptizol 25 mg comprimidos recubiertos con película** amitriptilina, hidrocloreuro

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Tryptizol y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tryptizol
3. Cómo tomar Tryptizol
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tryptizol
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Tryptizol y para qué se utiliza**

Tryptizol pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos tricíclicos.

Este medicamento se utiliza para tratar:

- Depresión en adultos (episodios de depresión mayor)
- Dolor neuropático en adultos
- Prevención del dolor de cabeza crónico tipo tensional en adultos
- Prevención de la migraña en adultos
- Incontinencia urinaria en niños de 6 o más años, sólo cuando otras causas orgánicas, como espina bífida y trastornos relacionados, han sido excluidos y no se ha logrado una respuesta con otros tratamientos no farmacológicos o farmacológicos, incluyendo relajantes musculares y desmopresina. Este medicamento sólo se debe prescribir por médicos con experiencia en el tratamiento de pacientes con escapes de orina persistentes.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Tryptizol**

##### **No tome Tryptizol:**

- si es alérgico a amitriptilina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si ha tenido recientemente un ataque al corazón (infarto de miocardio)
- si ha tenido problemas de corazón como alteraciones del ritmo cardiaco detectadas en el electrocardiograma (ECG), bloqueo cardiaco o enfermedad coronaria
- si está tomando medicamentos conocidos como inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)
- si ha tomado IMAO en los últimos 14 días

- si ha tomado moclobemida el día anterior
  - si tiene una enfermedad hepática grave
- Si está tomando Tryptizol, tiene que interrumpir el tratamiento con este medicamento y esperar 14 días antes de iniciar el tratamiento con un IMAO.

Este medicamento no debe usarse en niños menores de 6 años.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Tryptizol.

Pueden producirse trastornos del ritmo cardiaco e hipotensión si recibe una dosis alta de amitriptilina. Esto también puede ocurrir con las dosis habituales si tiene una enfermedad cardiaca preexistente.

### Intervalo QT prolongado

Se han notificado un problema de corazón llamado “intervalo QT prolongado” (que aparece en el electrocardiograma [ECG]) y trastornos del ritmo cardiaco (latido del corazón rápido o irregular) con Tryptizol. Informe a su médico si:

- tiene una frecuencia cardiaca lenta
- tiene o ha tenido un problema en el que el corazón no puede bombear la sangre al organismo tal como debería (una situación llamada insuficiencia cardiaca)
- está tomando cualquier otra medicación que pueda causar problemas cardiacos, o
- tiene un problema que causa un nivel bajo de potasio o magnesio o un nivel alto de potasio en la sangre
- tiene una intervención quirúrgica programada, ya que puede ser necesario interrumpir el tratamiento con amitriptilina antes de que se le administren anestésicos. En caso de intervención quirúrgica urgente, se debe informar al anestesista sobre el tratamiento con amitriptilina
- tiene una glándula tiroides demasiado activa o recibe medicación para el tiroides

### Pensamientos de suicidio y empeoramiento de la depresión

Si está deprimido es posible que a veces piense en hacerse daño a sí mismo o quitarse la vida. Este tipo de pensamientos pueden aumentar al iniciar por primera vez los antidepresivos, ya que todos estos medicamentos tardan en hacer efecto, habitualmente unas dos semanas, pero a veces más tiempo.

Puede ser más probable que tenga este tipo de pensamientos:

- Si ha tenido pensamientos de quitarse la vida o hacerse daño a sí mismo con anterioridad.
- Si es un adulto joven. La información de los ensayos clínicos ha mostrado un riesgo aumentado de conductas suicidas en los adultos jóvenes (menores de 25 años) con enfermedades psiquiátricas que recibieron tratamiento con un antidepresivo.

Si tiene pensamientos de hacerse daño a sí mismo o quitarse la vida, póngase en contacto con su médico o acuda a un hospital inmediatamente.

Puede resultarle útil contarle a un familiar o a un amigo íntimo que está deprimido y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si creen que su depresión o ansiedad está empeorando o si están preocupados por cambios en su conducta.

### Episodios de manía

Algunos pacientes con enfermedad maniaco-depresiva pueden entrar en fase maniaca, que se caracteriza por ideas profusas que cambian rápidamente, alegría exagerada y actividad física excesiva. En estos casos, es importante que se ponga en contacto con su médico, que probablemente le cambiará la medicación.

Informe a su médico si tiene o ha tenido en el pasado cualquier problema médico, especialmente si tiene

- glaucoma de ángulo estrecho (pérdida de visión debida a una presión anormalmente alta en el ojo)

- epilepsia, antecedentes de convulsiones o crisis epilépticas
- dificultad para orinar
- aumento del tamaño de la próstata
- enfermedad de la tiroides
- trastorno bipolar
- esquizofrenia
- enfermedad del hígado grave
- enfermedad del corazón grave
- estenosis pilórica (estrechamiento de la salida del estómago) e íleo paralítico (bloqueo del intestino)
- diabetes, ya que puede ser necesario ajustarle el medicamento antidiabético

Si usa antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), es posible que su médico considere cambiarle la dosis del medicamento (ver también la sección 2 “Toma de Tryptizol con otros medicamentos” y la sección 3).

Las personas de edad avanzada tienen una mayor probabilidad de sufrir ciertos efectos adversos como mareo cuando se pone en pie debido a una presión arterial baja (ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”).

### **Niños y adolescentes**

*Depresión, dolor neuropático, prevención del dolor de cabeza crónico tipo tensional y prevención de la migraña*

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años para estos tratamientos ya que no se han realizado estudios de seguridad y eficacia a largo plazo para este grupo de edad.

### *Incontinencia urinaria nocturna*

- Se debe realizar un ECG antes del inicio de la terapia con amitriptilina para descartar un síndrome del QT largo
- Estos medicamentos no deben tomarse al mismo tiempo que un fármaco anticolinérgico (ver también la sección 2 “Toma de Tryptizol con otros medicamentos”)
- 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

### **Toma de Tryptizol con otros medicamentos**

Algunos medicamentos pueden afectar al funcionamiento de otros medicamentos y esto a veces puede causar efectos adversos graves.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, como:

- inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) como, p. ej., fenelzina, iproniazida, isocarboxazida, nialamida o tranilcipromina (utilizados para tratar la depresión) o selegilina (utilizada para tratar la enfermedad de Parkinson). Estos medicamentos no deben tomarse al mismo tiempo que Tryptizol (ver sección 2 “No tome Tryptizol”)
- adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina y fenilpropanolamina (que pueden estar presentes en medicamentos para la tos o los resfriados y en algunos anestésicos)
- medicamentos para tratar la presión arterial alta como, por ejemplo, los antagonistas de los canales del calcio (p. ej., diltiazem y verapamilo), la guanetidina, la betanidina, la clonidina, la reserpina y la metildopa

- fármacos anticolinérgicos como ciertos medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson y los trastornos gastrointestinales (p. ej., atropina, hiosciamina)
- tioridazina (utilizada para tratar la esquizofrenia)
- tramadol (para aliviar el dolor)
- medicamentos para tratar las infecciones producidas por hongos (p. ej., fluconazol, terbinafina, ketoconazol e itraconazol)
- sedantes (p. ej., barbitúricos)
- antidepresivos (p. ej., ISRS [fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina], duloxetina y bupropion)
- medicamentos para ciertas enfermedades del corazón (p. ej., betabloqueantes y antiarrítmicos)
- cimetidina (utilizada para tratar las úlceras de estómago)
- metilfenidato (utilizado para tratar el THDA)
- ritonavir (utilizado para tratar el VIH)
- anticonceptivos orales
- rifampicina (para tratar infecciones)
- fenitoína y carbamazepina (utilizadas para tratar la epilepsia)
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), un medicamento a base de plantas utilizado para la depresión
- medicamentos para la tiroides
- Ácido valproico.

También debe informar a su médico si está tomando o ha tomado recientemente medicamentos que puedan afectar al ritmo del corazón como, p. ej.:

- medicamentos para tratar los latidos cardiacos irregulares (p. ej., quinidina y sotalol)
- astemizol y terfenadina (utilizados para tratar las alergias y la rinitis estacional)
- medicamentos utilizados para tratar algunas enfermedades mentales (p. ej., pimozida y sertindol)
- cisaprida (utilizada para tratar ciertos tipos de indigestión)
- halofantrina (utilizada para tratar la malaria)
- metadona (utilizada para tratar el dolor y para la desintoxicación)
- diuréticos ("comprimidos para orinar" como, p. ej., furosemida)

Si va a someterse a una intervención quirúrgica y a recibir anestésicos generales o locales, debe informar a su médico de que está tomando este medicamento.

Asimismo, debe informar a su dentista de que toma este medicamento si va a recibir un anestésico local.

#### **Toma de Tryptizol con alcohol**

No se aconseja beber alcohol durante el tratamiento con este medicamento, ya que puede aumentar su efecto sedante.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

La amitriptilina no se recomienda durante el embarazo a menos que su médico lo considere claramente necesario y solo tras una cuidadosa consideración del beneficio y el riesgo. Si ha tomado este medicamento durante la última parte del embarazo, el recién nacido puede presentar síntomas de abstinencia como irritabilidad, aumento de la tensión muscular, temblor, respiración irregular, mala succión, llanto fuerte, retención urinaria y estreñimiento.

Su médico le aconsejará si iniciar/continuar/suspender la lactancia o interrumpir el uso de este medicamento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para usted.

### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento puede causar somnolencia y mareo, especialmente al inicio del tratamiento. No conduzca ni trabaje con herramientas o maquinaria si se nota afectado.

**Tryptizol contiene lactosa.** Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3. Cómo tomar Tryptizol**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

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.

#### ***Depresión***

##### ***Adultos***

La dosis inicial recomendada es de 25 mg dos veces al día.

Dependiendo de la respuesta al medicamento, es posible que su médico aumente gradualmente la dosis a 150 mg al día divididos en dos tomas.

##### ***Personas de edad avanzada (mayores de 65 años) y pacientes con enfermedad cardiovascular***

La dosis inicial recomendada es de 10-25 mg al día

Dependiendo de su respuesta al medicamento, es posible que su médico aumente gradualmente la dosis a una dosis diaria total de 100 mg divididos en dos tomas. Si recibe dosis de 100 mg - 150 mg, puede que su médico tenga que realizarle seguimientos más frecuentes.

##### ***Uso en niños y adolescentes***

Este medicamento no debe administrarse a niños o adolescentes para el tratamiento de la depresión. Para más información, ver sección 2.

#### ***Dolor neuropático, dolor de cabeza crónico tipo tensional y prevención de la migraña***

Su médico ajustará la medicación en función de sus síntomas y su respuesta al tratamiento.

##### ***Adultos***

La dosis inicial recomendada es de 10 mg - 25 mg por la noche.

La dosis diaria recomendada es de 25 mg - 75 mg.

Dependiendo de su respuesta al medicamento, es posible que su médico aumente gradualmente la dosis. Si se le administra una dosis superior a 100 mg diarios, su médico puede tener que realizar visitas de seguimiento más frecuentes. Su médico le indicará si debe tomar la dosis una sola vez al día o dividirla en dos tomas.

##### ***Personas de edad avanzada (mayores de 65 años) y pacientes con enfermedad cardiovascular***

La dosis inicial recomendada es de 10 mg -25 mg por la noche.

Dependiendo de su respuesta al medicamento, es posible que su médico aumente gradualmente la dosis. Si recibe dosis superiores a 75 mg al día, puede que su médico tenga que realizarle seguimientos más frecuentes.

#### *Uso en niños y adolescentes*

Este medicamento no debe administrarse a niños o adolescentes para el tratamiento del dolor neuropático, la prevención del dolor de cabeza crónico tipo tensional ni para la profilaxis de la migraña. Para más información, ver sección 2.

#### ***Incontinencia urinaria nocturna***

##### *Uso en niños y adolescentes*

Dosis recomendadas para niños:

- menores de 6 años: ver sección 2 “No tome Tryptizol”
- de 6 a 10 años: 10 mg - 20 mg. Para este grupo de edad se debe utilizar una forma farmacéutica más apropiada.
- de 11 o más años: 25 mg – 50 mg.

La dosis se debe aumentar gradualmente.

Tome este medicamento de 1 hora a una 1 hora y media antes de acostarse.

Antes de iniciar el tratamiento, su médico le realizará un ECG del corazón para comprobar si hay signos de latidos cardiacos inusuales.

Su médico reevaluará su tratamiento al cabo de 3 meses y, si es necesario, le realizará otro ECG.

No interrumpa el tratamiento sin consultar antes a su médico.

#### ***Pacientes con riesgos especiales***

Los pacientes con enfermedades hepáticas o los que tienen lo que se conoce como un "metabolismo deficiente" suelen recibir dosis más bajas.

Su médico le puede extraer muestras de sangre para determinar el nivel de amitriptilina en la misma (ver también la sección 2).

#### **Cómo y cuándo tomar Tryptizol**

Este medicamento puede tomarse acompañado o no de alimentos.

Trague los comprimidos con un vaso de agua. No los mastique.

#### **Duración del tratamiento**

No cambie la dosis del medicamento ni interrumpa el tratamiento con él sin consultar antes a su médico.

#### ***Depresión***

Al igual que con otros medicamentos para el tratamiento de la depresión, es posible que tarde unas semanas en notar una mejoría.

En la depresión, la duración del tratamiento es individual y suele durar un mínimo de 6 meses. Su médico decidirá la duración del tratamiento.

Siga tomando este medicamento todo el tiempo que le recomiende su médico.

La enfermedad subyacente puede persistir durante mucho tiempo. Si interrumpe demasiado pronto el tratamiento, los síntomas pueden reaparecer.

***Dolor neuropático, prevención del dolor de cabeza crónico tipo tensional y prevención de la migraña***

Es posible que tarde unas semanas en notar una mejoría del dolor.

Hable con su médico sobre la duración del tratamiento y siga tomando este medicamento todo el tiempo que le recomiende su médico.

***Incontinencia urinaria nocturna***

Su médico evaluará si se debe continuar con el tratamiento al cabo de 3 meses.

**Si toma más Tryptizol del que debe**

Contacte con su médico o el servicio de urgencias del hospital más cercano inmediatamente. Haga esto incluso aunque no tenga signos de molestias o intoxicación. Lleve consigo el envase de este medicamento si va al médico o al hospital.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico, farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Entre los síntomas de sobredosis se encuentran:

- pupilas dilatadas
- latidos cardíacos rápidos o irregulares
- dificultades para orinar
- sequedad de boca y lengua
- bloqueo intestinal
- crisis epilépticas
- fiebre
- agitación
- confusión
- alucinaciones
- movimientos incontrolados
- presión arterial baja, pulso débil, palidez
- dificultad para respirar
- coloración azulada de la piel
- disminución de la frecuencia cardíaca
- somnolencia
- pérdida de la conciencia
- coma
- diversos síntomas cardíacos, como bloqueo cardíaco, insuficiencia cardíaca, hipotensión, shock cardiogénico, acidosis metabólica, hipopotasemia

La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente propensos a coma, síntomas cardíacos, dificultad para respirar, convulsiones, concentraciones bajas de sodio en sangre, letargo, somnolencia, náuseas, vómitos y nivel elevado de azúcar en sangre.

**Si olvidó tomar Tryptizol**

Tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

#### **Si interrumpe el tratamiento con Tryptizol**

Su médico decidirá cuándo y cómo interrumpir el tratamiento para evitar cualquier síntoma desagradable que pudiera producirse si se interrumpe bruscamente (p. ej., dolor de cabeza, sensación de malestar, insomnio e irritabilidad).

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si nota cualquiera de los siguientes síntomas, debe acudir a su médico inmediatamente:

- Ataques de visión borrosa intermitente, visión en arcoiris y dolor ocular.  
Se le debe realizar una exploración ocular inmediatamente antes de poder proseguir el tratamiento con este medicamento. Estos síntomas pueden ser un signo de glaucoma agudo. Efecto adverso muy raro, puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas.
- Un problema del corazón “intervalo QT prolongado” (que se puede ver en su electrocardiograma).  
Efecto adverso frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 personas.
- Estreñimiento importante, hinchazón del estómago, fiebre y vómitos.  
Estos síntomas pueden deberse a una parálisis de partes del intestino. Efecto adverso raro, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.
- Cualquier grado de coloración amarillenta de la piel y de la parte blanca de los ojos (ictericia).  
Es posible que su hígado esté afectado. Efecto adverso raro, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.
- Moratones, sangrados, palidez o dolor de garganta y fiebre persistentes.  
Estos síntomas pueden ser los primeros signos de una posible afectación de la sangre o médula osea.  
Los efectos sanguíneos pueden ser una disminución del número de glóbulos rojos (que transportan el oxígeno por el cuerpo), glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones) y plaquetas (que ayudan a la coagulación). Efecto adverso raro, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.
- Pensamientos o comportamientos suicidas. Efectos adversos raros, puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas.

Se han notificado los efectos adversos indicados a continuación en las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- adormecimiento/somnolencia
- temblor de las manos u otras partes del cuerpo
- mareo
- dolor de cabeza
- latido cardíaco irregular, fuerte o rápido

- mareo al ponerse en pie debido a baja presión arterial (hipotensión ortostática)
- sequedad de boca
- estreñimiento
- náuseas
- sudoración excesiva
- aumento de peso
- balbuceo o habla lenta
- agresión
- congestión nasal

Frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas

- confusión
- alteraciones sexuales (disminución del apetito sexual, problemas de erección)
- alteraciones de la atención
- cambios en el sentido del gusto
- entumecimiento u hormigueos en los brazos o las piernas
- alteraciones de la coordinación
- pupilas dilatadas
- bloqueo cardíaco
- fatiga
- concentración baja de sodio en la sangre
- agitación
- trastornos urinarios
- sensación de sed

Poco frecuentes: pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas

- excitación, ansiedad, dificultades para dormir, pesadillas
- convulsiones
- tinitus
- aumento de la presión arterial
- diarrea, vómitos
- exantema cutáneo, exantema en ronchas (urticaria), hinchazón de la cara y la lengua
- dificultades para orinar
- aumento en la producción de leche en la lactancia o secreción de leche materna sin lactancia.
- aumento de la presión en el globo ocular
- situaciones de colapso
- empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
- empeoramiento de la función hepática (p. ej. enfermedad hepática colestásica)
- aumento de la presión en el globo ocular, ataques de visión borrosa intermitente, visión en arco iris y dolor ocular

Raros: pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas

- disminución del apetito
- delirio (especialmente en pacientes de edad avanzada), alucinaciones
- ritmo cardíaco o patrón cardíaco anormal hinchazón de las glándulas salivales
- caída del cabello
- aumento de la sensibilidad a la luz del sol
- aumento del tamaño de las mamas en los hombres
- fiebre
- pérdida de peso
- resultados de pruebas de función hepática anómalas

Muy raros: puede afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- enfermedades del músculo cardíaco
- sensación de inquietud y necesidad de estar en continuo movimiento

- alteración de los nervios periféricos
- aumento agudo de la presión en el ojo
- formas particulares de ritmo cardíaco anormal (también llamado torsades de pointes)
- inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar

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

- ausencia de sensación de apetito
- aumento o descenso de los niveles de azúcar en sangre
- paranoia
- alteraciones del movimiento (movimientos involuntarios o movimientos disminuidos)
- inflamación por hipersensibilidad del músculo cardíaco
- hepatitis
- sofoco
- Ojos secos

Se ha observado un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con este tipo de medicamentos.

#### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de Tryptizol**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No requiere condiciones especiales de conservación.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa indicios de deterioro.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Deposite los envases y los medicamentos que no necesita en el punto SIGRE ☺ de la farmacia. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de Tryptizol**

- El principio activo es amitriptilina.
- Los demás componentes son lactosa hidratada, fosfato cálcico dibásico, celulosa en polvo, almidón de maíz, sílice coloidal, ácido esteárico, estearato magnésico, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), hidroxipropilcelulosa (E463), dióxido de titanio (E171), talco, laca aluminica color amarillo (E104), óxido de hierro amarillo (E172) y cera de carnauba.

**Aspecto del producto y contenido del envase**

Tryptizol se presenta en envases de 24 y 60 comprimidos recubiertos. Los comprimidos son redondos, biconvexos, de color amarillo.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

ROVI Pharma Industrial Services, S.A

Vía Complutense, 140

28805 Alcalá de Henares - Madrid

España

**Representante local**

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.

Julián Camarillo, 35

28037 Madrid

España

**Fecha de la última revisión de este prospecto:** Febrero 2022.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

**ANEXO N° 3**

**FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS Y  
PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS (HOJA AMARILLA)**

	<b>FARMACOVIGILANCIA</b>	Código <b>FV-01-CNFV.HER02</b>
	<b>RECEPCIÓN Y REGISTRO DE INFORMACIÓN</b>	Versión No. <b>05</b>
	<b>FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE RAM/PRM</b>	Página 1 de 1

**I. Reporte del evento**      Número/identificación del reporte local: \_\_\_\_\_      Número de reporte del CNFV: \_\_\_\_\_

Título del reporte (*):	Fecha de notificación:
Forma que detecta el caso: Notificación espontánea <input type="checkbox"/> Búsqueda activa <input type="checkbox"/> Rumor <input type="checkbox"/> Noticia <input type="checkbox"/> Comentario <input type="checkbox"/> Estudio <input type="checkbox"/>	
Otro (explique):	
Tipo de evento: RAM <input type="checkbox"/> Falla terapéutica <input type="checkbox"/> Error de medicación <input type="checkbox"/> Falsificado/Fraudulento <input type="checkbox"/> Uso off -label <input type="checkbox"/> Interacción <input type="checkbox"/>	
Intoxicación <input type="checkbox"/> Exposición <input type="checkbox"/> (Embarazada Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Lactando Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> , Semanas de gestación: ____, edad del lactante: __)	
Grave (serio): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Razón de Gravedad: Muerte <input type="checkbox"/> Amenaza la vida <input type="checkbox"/> Anomalía Congénita o muerte fetal <input type="checkbox"/> Hospitalización <input type="checkbox"/> Sospecha de aborto <input type="checkbox"/>	
Discapacidad <input type="checkbox"/> Incapacidad persistente o significativa <input type="checkbox"/> Otra condición médica importante <input type="checkbox"/>	

**II. Notificador**

Nombre completo:	Profesión:
Correo electrónico (*):	Teléfono (*):
Nombre del Establecimiento:	

**III. Información del Paciente**

Nombre y Apellido o iniciales (*):	Sexo: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>
Número de Expediente clínico/DUI:      edad (años):	Peso:      Kg.      Talla:      cm
Departamento y municipio de residencia:	Embarazo Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Semanas de embarazo:

**IV. Historia Clínica**

Fecha de detección/consulta:	Diagnóstico del evento:		
Paciente fue hospitalizado: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Fecha de ingreso _____, Fecha de alta _____			
Indicación de uso del medicamento:      Prescrito: <input type="checkbox"/> Automedicado: <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>			
Antecedentes Clínicos relevantes:			
Exámenes de Laboratorio:			
Reacciones Adversas/Problema relacionado a medicamento (*)	Fecha de inicio	Fecha de finalización	Acción tomada ante la reacción:
			Tratamiento terapéutico <input type="checkbox"/>
			Medicamento retirado <input type="checkbox"/> Dosis aumentada <input type="checkbox"/>
			Dosis reducida <input type="checkbox"/> Dosis no modificada <input type="checkbox"/>
			Cambio de marca <input type="checkbox"/> Observación/seguimiento <input type="checkbox"/>
Resultado del manejo de la reacción: Recuperado sin secuelas <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado <input type="checkbox"/>			
En proceso de recuperación <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Se desconoce <input type="checkbox"/>			

¿Desapareció la reacción adversa al suprimir el medicamento sospechoso?      Sí  No  No se sabe

¿Reapareció la reacción al reiniciar el medicamento sospechoso?      Sí  No  No se sabe

¿Antecedente de reacción adversa con el medicamento sospechoso u otro del mismo grupo terapéutico?      Sí  No  No se sabe

**V. Medicamento**

Nombre del Medicamento Sospechoso	Dosis en unidades por intervalo	Vía de Administración	Fecha de inicio	Fecha de finalización
Medicamentos concomitantes:				

**Otros datos del medicamento sospechoso**

Nombre Genérico:	Concentración:
Forma Farmacéutica:	Presentación:
Nombre Comercial:	Registro Sanitario:
Laboratorio Fabricante:	Lote:      Vencimiento:

\_\_\_\_\_  
Firma y sello del Notificador