

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de amitriptilina hidrocloreuro (equivalentes a 8,84 mg de amitriptilina).

Cada comprimido contiene 25 mg de amitriptilina hidrocloreuro (equivalentes a 22,10 mg de amitriptilina).

Cada comprimido contiene 50 mg de amitriptilina hidrocloreuro (equivalentes a 44,19 mg de amitriptilina).

Cada comprimido contiene 75 mg de amitriptilina hidrocloreuro (equivalentes a 66,29 mg de amitriptilina).

#### Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido recubierto con película de 10 mg contiene 14,44 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 25 mg contiene 36,10 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 50 mg contiene 72,20 mg de lactosa (como monohidrato).

Cada comprimido recubierto con película de 75 mg contiene 108,30 mg de lactosa (como monohidrato).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

#### Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color blanco a blanquecino, grabados con “H1” en una cara y “TL” en la otra.

Diámetro aproximado 5,5 mm.

#### Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color blanco a blanquecino, grabados con “H2” en una cara y “TL” en la otra.

Diámetro aproximado 7,2 mm.

#### Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color blanco a blanquecino, grabados con “H3” en una cara y “TL” en la otra.

Diámetro aproximado 9,2 mm.

#### Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película, biconvexos, de forma redonda, de color blanco a blanquecino, grabados con “H4” en una cara y “TL” en la otra.

Diámetro aproximado 11,1 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 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

#### 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

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis se administra por vía oral.

Los comprimidos deben tragarse con agua, independientemente de las comidas. Los comprimidos no se deben masticar.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Infarto de miocardio reciente. Cualquier grado de bloqueo cardiaco o trastornos del ritmo cardiaco e insuficiencia arterial coronaria.
- El tratamiento concomitante con IMAO (inhibidores de la monoamino oxidasa) está contraindicado (ver sección 4.5).
- La administración simultánea de amitriptilina e IMAO puede causar un síndrome serotoninérgico (una combinación de síntomas, entre los que pueden encontrarse agitación, confusión, temblor, mioclonías e hipertermia).
- El tratamiento con amitriptilina puede instaurarse 14 días después de la suspensión de los IMAO no selectivos irreversibles y como mínimo un día después de la suspensión del IMAO reversible moclobemida. El tratamiento con IMAO puede introducirse 14 días después de la suspensión de la amitriptilina.
- Hepatopatía grave.
- Niños menores de 6 años.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluidas reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o fatales, en asociación con el tratamiento con amitriptilina. La mayoría de estas reacciones ocurrieron dentro de un período de 2 a 6 semanas.

En el momento de la prescripción, se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas y monitorearlos de cerca para detectar reacciones cutáneas.

Si aparecen signos o síntomas que sugieran estas reacciones, se debe interrumpir de inmediato el tratamiento con amitriptilina. El tratamiento con amitriptilina no debe reiniciarse en este paciente bajo ninguna circunstancia, y se debe considerar un tratamiento alternativo según corresponda.

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).

#### Síndrome serotoninérgico

La administración concomitante de amitriptilina hidrocloreuro y buprenorfina/opioides y otros agentes serotoninérgicos, como inhibidores de la MAO, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos, pueden provocar el síndrome serotoninérgico, una enfermedad potencialmente mortal (ver sección 4.5). La administración concomitante con inhibidores de la MAO está contraindicada (ver sección 4.3). Si está justificado clínicamente el tratamiento concomitante con otros fármacos serotoninérgicos, se aconseja una observación atenta del paciente, especialmente durante el inicio del tratamiento y los aumentos de dosis.

Los síntomas del síndrome serotoninérgico pueden incluir cambios en el estado mental, inestabilidad autonómica, alteraciones neuromusculares o síntomas gastrointestinales.

Si se sospecha síndrome serotoninérgico, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento dependiendo de la gravedad de los síntomas.

#### 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.

#### 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).

#### Excipientes

#### Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis contiene lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis contiene sodio.

Este medicamento contiene menos de 1mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “extento de sodio”.

### **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 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).

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

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

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 torsiade 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.

La amitriptilina se debe utilizar con precaución cuando se coadministra con:

- Medicamentos serotoninérgicos, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) u ciertos opioides (p. ej., buprenorfina), ya que aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico, una afección potencialmente mortal (ver sección 4.4).

#### **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, hipertensión, 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 y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	No conocidas	Anorexia, aumento o disminución de los niveles de azúcar.
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Agresión
	Frecuentes	Estado de confusión, disminución de la libido, agitación.
	Poco frecuentes	Hipomanía, manía, ansiedad, insomnio, pesadilla.
	Raras	Delirio (en pacientes de edad avanzada), alucinación, pensamientos o conductas suicidas.*
	No conocidas	Paranoia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia, temblor, mareo, cefalea, letargia, trastorno del habla (disartria).
	Frecuentes	Alteraciones de la atención, disgeusia, parestesias, ataxia.
	Poco frecuentes	Convulsión.
	Muy Raras	Acatisia, 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
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.
	Raras	Ictericia.

Trastornos hepatobiliares	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.
	No conocida	Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Trastornos urinarios
	Frecuentes	Retención urinaria.
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Frecuentes	Disfunción eréctil.
	Raras	Ginecomastia.
Trastornos generales 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).

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCARs, por sus siglas en inglés), incluidas reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con la amitriptilina (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 cardiaco con progresión a asistolia. El ensanchamiento del complejo QRS suele correlacionarse bien con la gravedad de la toxicidad tras las sobredosis agudas. Insuficiencia cardiaca, hipotensión, choque cardiogénico. 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. Puede ser necesario el ingreso en el hospital (unidad de cuidados intensivos). El tratamiento debe administrarse de forma sintomática y de apoyo.
2. Los ABC (vías respiratorias, respiración y circulación) deben evaluarse y tratarse según corresponda. Se debe asegurar el acceso intravenoso. Debe garantizarse una estrecha vigilancia incluso en casos aparentemente sencillos.
3. Los pacientes deben ser examinados para detectar características clínicas. Se deben controlar la urea y los electrolitos; se deben controlar los niveles bajos de potasio y la diuresis. Se deben controlar los gases en sangre arterial y buscar acidosis. Se debe realizar un electrocardiograma-se debe buscar  $QRS > 0,16$  segundos.
4. No se debe administrar flumazenil para revertir la toxicidad de las benzodiazepinas en sobredosis mixtas.
5. El lavado gástrico sólo debe considerarse dentro de la hora siguiente a una sobredosis potencialmente mortal.
6. Se deben administrar 50 g de carbón vegetal dentro de la hora siguiente a la ingestión.
7. La permeabilidad de las vías respiratorias se mantiene mediante intubación, cuando sea necesario. Se aconseja el tratamiento con respirador para prevenir un posible paro respiratorio. Se recomienda la monitorización ECG continua de la función cardíaca durante 3 a 5 días. El tratamiento de lo siguiente se decidirá caso por caso:
  - Intervalos QRS amplios, insuficiencia cardíaca y arritmias ventriculares
  - Insuficiencia circulatoria
  - Hipotensión
  - Hipertermia
  - Convulsiones
  - Acidosis metabólica
8. La intranquilidad y las convulsiones pueden tratarse con diazepam.
9. Los pacientes que presenten signos de toxicidad deberán ser monitoreados durante un mínimo de 12 horas.
10. Se debe realizar un seguimiento de la rhabdmiolisis si el paciente ha estado inconsciente durante un tiempo considerable.
11. Dado que las sobredosis suelen ser deliberadas, es posible que los pacientes intenten suicidarse por otros medios durante la fase de recuperación. Se han producido muertes por sobredosis deliberada o accidental con esta clase de medicamento.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: Antidepresivos - Inhibidor no selectivo de la recaptación de monoaminas (antidepresivo tricíclico) Código ATC: N06AA09.

#### Mecanismo de acción

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

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

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

#### Eficacia clínica y seguridad

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

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

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

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

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

### 5.2. Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

La administración oral de los comprimidos recubiertos con película de 10 mg y 25 mg genera concentraciones plasmáticas máximas al cabo de unas 4 horas ( $t_{max} = 3,89 \pm 1,87$  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 ( $V_d$ )<sub>β</sub> estimado tras la administración intravenosa es de 1.221 l ± 280 l; intervalo: 769 - 1.702 l (16 ± 3 l/kg).

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

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

En las madres lactantes, la amitriptilina y la nortriptilina se excretan en pequeñas cantidades con la leche materna. El cociente de concentración en la leche/concentración en el plasma en las mujeres es de aproximadamente 1:1. La exposición diaria estimada en el lactante (amitriptilina + nortriptilina) es de un promedio del 2 % de la correspondiente dosis de amitriptilina materna relacionada con el peso (en mg/kg) (ver sección 4.6).

#### Metabolismo o Biotransformación

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

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

#### Eliminación

La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$  β) de la amitriptilina tras su administración oral es de aproximadamente 25 horas (24,65 ± 6,31 horas; intervalo: 16,49-40,36 horas). El aclaramiento sistémico (Cl<sub>s</sub>) medio es de 39,24 ± 10,18 l/h, intervalo: 24,53-53,73 l/h.

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

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

#### Pacientes de edad avanzada

Se han demostrado semividas más prolongadas y valores reducidos de aclaramiento oral (Cl<sub>o</sub>) 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).

### Relación farmacocinética/farmacodinámica

Las concentraciones plasmáticas de amitriptilina y nortriptilina varían de forma muy amplia entre los distintos individuos y no se ha establecido una correlación simple con la respuesta terapéutica.

La concentración plasmática terapéutica en la depresión mayor es de alrededor de 80 - 200 ng/ml (? 280 - 700 nmol/l) (para amitriptilina + nortriptilina). Los niveles superiores a 300 - 400 ng/ml se asocian a un riesgo aumentado de alteraciones de la conducción cardiaca en términos de prolongación del complejo QRS o bloqueo AV.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

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

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

En los estudios de reproducción, no se observaron efectos teratógenos en ratones, ratas ni conejos cuando se administró amitriptilina por vía oral en dosis de 2 - 40 mg/kg/día (hasta 13 veces la dosis máxima de amitriptilina recomendada en los seres humanos de 150 mg/día o de 3 mg/kg/día en un paciente de 50 kg). No obstante, los datos bibliográficos sugieren un riesgo de malformaciones y de retrasos en la osificación en ratones, 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**

#### Núcleo del comprimido:

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Carboximetil almidón sódico (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento del comprimido:

Hipromelosa (E464)  
Macrogol 6000 (E1521)  
Macrogol 400 (E1521)  
Talco (E553b)  
Dióxido de titanio (E171)

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

No requiere condiciones especiales de conservación.

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

Blíster transparente de PVC/PVdC-Alu que contiene 20, 24, 30, 50, 60, 90, 100, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **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**

Tarbis Farma S.L.  
Gran Vía Carlos III, 94  
08028 Barcelona  
España

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

Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 10 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 89.861  
Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 89.862  
Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 50 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 89.863  
Amitriptilina hidrocloreuro Tarbis 75 mg comprimidos recubiertos con película EFG. 89.864

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

Octubre 2024

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

Diciembre 2024

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