

TRYPTALGIN

Clorhidrato de Amitriptilina 10, 25 y 75 mg



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS - VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV) - INDUSTRIA ARGENTINA



Fórmula cuali-cuantitativa

Tryptalgin 10

Cada comprimido recubierto contiene: Clorhidrato de amitriptilina 10 mg

Excipientes: cellactose 58,50 mg; fosfato dibásico de calcio 55,00 mg; croscarmelosa sódica 3,50 mg; estearato de magnesio 2,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Opadry II/A 12,00 mg; colorante amarillo oca laca alumínica 0,50 mg; polietilenglicol 6000 0,16 mg; dióxido de titanio 0,06 mg.

Tryptalgin 25

Cada comprimido recubierto contiene: Clorhidrato de amitriptilina 25 mg

Excipientes: fosfato dibásico de calcio 58,33 mg; cellactose 35,00 mg; croscarmelosa sódica 5,33 mg; almidón glicolato sódico 3,33 mg; estearato de magnesio 2,00 mg; dióxido de silicio coloidal 1,00 mg; Opadry II/A 12,00 mg; colorante amarillo de quinolina laca alumínica 1,20 mg; polietilenglicol 6000 0,16 mg; dióxido de titanio 0,06 mg.

Tryptalgin 75

Cada comprimido recubierto contiene: Clorhidrato de amitriptilina 75 mg

Excipientes: fosfato dibásico de calcio 175,00 mg; cellactose 105,00 mg; croscarmelosa sódica 16,00 mg; almidón glicolato sódico 10,00 mg; estearato de magnesio 6,00 mg; dióxido de silicio coloidal 3,00 mg; Opadry II/A 30,00 mg; colorante amarillo oca laca alumínica 1,00 mg; polietilenglicol 6000 0,40 mg; dióxido de titanio 0,15 mg.

Acción terapéutica

Antidepresivo.

Indicaciones

Para el tratamiento de los síntomas del trastorno depresivo (DSM IV).

Características farmacológicas / Propiedades

Acción Farmacológica

Amitriptilina es un antidepresivo con efecto sedante, su mecanismo de acción en humanos se desconoce.

No es un inhibidor de la monoamino oxidasa y su acción estimulante no es primariamente sobre el SNC.

Amitriptilina inhibe los mecanismos de bomba de la membrana responsable de la recaptación de norepinefrina y serotonina en las neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas. Farmacológicamente esta acción puede potenciar o prolongar la actividad neuronal dado que la recaptación de estas aminas biógenas es un mecanismo fisiológico en la finalización de la transmisión nerviosa. De hecho, algunos investigadores atribuyen la actividad antidepresiva de la amitriptilina a esta interferencia en la recaptación de norepinefrina y/o serotonina.

Farmacocinética

Absorción: después de la administración oral, la amitriptilina es rápidamente absorbida en casi su totalidad. Las concentraciones plasmáticas máximas son alcanzadas entre las 2 y las 12 horas después de una ingesta oral.

Distribución: la asociación a las proteínas plasmáticas es del orden del 96%. La amitriptilina y su metabolito activo, la nortriptilina, son eliminadas en la leche materna y atraviesan la barrera hematoencefálica.

La amitriptilina y su metabolito activo son distribuidas ampliamente a través del organismo y se unen extensivamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente 96%) y tisulares. La vida media de eliminación estimada oscila entre 9 y 36 horas. Sus concentraciones plasmáticas varían muy ampliamente en los distintos individuos, no existiendo una correlación simple entre las concentraciones plasmáticas y la respuesta terapéutica.

Metabolismo: el metabolismo es exclusivamente hepático; la amitriptilina se caracteriza por un importante efecto de primer paso hepático. La amitriptilina es totalmente degradada mediante N-desmetilación en nortriptilina en el curso de una vida media de eliminación de aproximadamente 20 horas. Posteriormente es degradada mediante hidroxilación en metabolitos que son eliminados bajo la forma glucurono - conjugada o de sulfato conjugado.

La nortriptilina, metabolito N-desmetilado, es farmacológicamente activo.

Excreción: la eliminación de la amitriptilina es fundamentalmente renal, principalmente por sus metabolitos bajo la forma glucurono - conjugada o sulfato conjugada.

La vida media eliminatoria es del orden de las 20 horas para la amitriptilina y de 30 horas para la nortriptilina.

Posología - Modo de administración

Se debe comenzar con la menor dosis y aumentarla en forma gradual observando cuidadosamente la respuesta clínica, o alguna evidencia de intolerancia.

Dosis inicial para adultos: pacientes ambulatorios: 75 mg de Tryptalgin por día, en dosis divididas es generalmente satisfactoria. Si es necesario, ésta puede incrementarse hasta un total de 150 mg por día. Los incrementos se realizan preferentemente con la toma en las últimas horas de la tarde o al acostarse.

El efecto sedante puede manifestarse antes que el efecto antidepresivo. Alcanzar un adecuado nivel terapéutico puede demorar hasta 30 días.

Método alternativo para iniciar la terapia en pacientes ambulatorios: comenzar la terapia con 50 a 100 mg de Tryptalgin al anochecer o al acostarse. Esto puede incrementarse en 25 ó 50 mg. Si es necesario, debe incrementarse hasta un total de 150 mg por día.

Dosificación para pacientes hospitalizados: inicialmente pueden ser necesarios 100 mg por día. Esto puede incrementarse gradualmente a 200 mg por día si es necesario. Un reducido número de pacientes hospitalizados podrá necesitar tanto como 300 mg por día.

El efecto promedio no debe ser evaluado definitivamente hasta que transcurran 3 a 4 semanas de tratamiento.

Dosificación para pacientes adolescentes y ancianos: en general, se recomiendan dosis bajas para estos pacientes. 10 mg tres veces al día con 20 mg a la hora de acostarse resulta satisfactorio en adolescentes y ancianos que no toleran dosis mayores.

Dosis máxima y mínima: la dosis máxima es de 200 mg por día y la dosis mínima de 10 mg por día.

Dosis de mantenimiento: la dosis usual de mantenimiento es de 50 a 100 mg de Tryptalgin por día. Para terapia de mantenimiento la dosis diaria total en algunos pacientes es de 40 mg de amitriptilina, puede ser administrada en una dosis única preferentemente al anochecer o al acostarse. Cuando se ha alcanzado una mejoría satisfactoria la dosificación debe reducirse a la cantidad más baja que mantenga el alivio de los síntomas. Es apropiado continuar la terapia de mantenimiento durante 3 meses o más para disminuir la posibilidad de recidiva.

Uso en pediatría: no es recomendado el uso en pacientes menores de 18 años de edad.

Niveles plasmáticos: dada la amplia variación en la absorción y distribución de los antidepresivos tricíclicos en los fluidos corporales es difícil correlacionar los niveles plasmáticos y el efecto terapéutico. De todos modos la determinación de los niveles plasmáticos es de utilidad en la identificación de pacientes en los cuales se evidencian efectos tóxicos y pueden tener niveles excesivamente altos o aquellos en que se sospecha falta de absorción o falta de cumplimiento.

Los ajustes en la dosificación deben realizarse de acuerdo con la respuesta clínica de pacientes y no en base a niveles plasmáticos.

Uso en pacientes geriátricos: la experiencia clínica no ha identificado diferencias en las respuestas entre personas mayores y jóvenes. En general la selección de la dosis para un anciano debe ser cuidadosa, comenzando usualmente en el extremo más bajo del rango de dosis reflejando la mayor frecuencia de disfunción hepática, enfermedad concomitante, y otros tratamientos en personas mayores.

Los pacientes geriátricos son particularmente sensibles a los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos. Los efectos anticolinérgicos periféricos incluyen taquicardia, retención urinaria, constipación, sequedad de boca, visión borrosa y exacerbación del glaucoma de ángulo agudo. Los efectos anticolinérgicos del sistema nervioso central incluyen alteraciones cognitivas, lentitud sicomotora, confusión, sedación y delirio. Los pacientes añosos que toman amitriptilina pueden aumentar el riesgo de caídas.

Insuficiencia renal y hepática: se recomienda comenzar el tratamiento con el extremo más bajo del rango de dosis indicado (10 mg dos veces por día).

Contraindicaciones

La amitriptilina está contraindicada en pacientes que han demostrado hipersensibilidad previa hacia la misma. No debe administrarse en forma concomitante con un compuesto inhibidor de la monoaminooxidasa. Crisis febriles, convulsiones severas y muertes han ocurrido en pacientes que recibían un antidepresivo tricíclico y drogas inhibidoras de la monoaminooxidasa en forma concomitante. Cuando se desea sustituir un inhibidor de la monoaminooxidasa por amitriptilina deben transcurrir como mínimo 14 días luego de que la primera se haya discontinuado. La administración de amitriptilina debe iniciarse entonces cuidadosamente con incremento gradual en la dosificación hasta lograr la respuesta óptima.

Esta droga no está recomendada durante la fase aguda de recuperación luego del infarto de miocardio.

Advertencias

La amitriptilina puede bloquear la acción antihipertensiva de la guanetidina o compuestos de acción similar. Además debe emplearse con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones, y dada su acción semejante a la atropina, en pacientes con antecedentes de retención urinaria, o con glaucoma de ángulo estrecho o presión intraocular incrementada.

En pacientes con glaucoma de ángulo estrecho aún las dosis medias pueden precipitar un ataque. Los pacientes con trastornos cardiovasculares deben ser observados cuidadosamente. Las drogas antidepresivas, incluyendo el clorhidrato de amitriptilina, particularmente cuando se las administra en dosis altas, se ha reportado que producen arritmias, taquicardia sinusal y prolongación del tiempo de la conducción, también se han informado infarto de miocardio y apoplejía.

Se requiere supervisión cuidadosa cuando se administra amitriptilina a pacientes hipertiroides o a aquellos que están recibiendo medicación tiroidea.

La amitriptilina puede potenciar la respuesta del alcohol, los efectos de barbitúricos y otros depresores del SNC.

En pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol, debe tenerse en cuenta que la potenciación puede aumentar el daño inherente en intentos de suicidio o sobredosis. Han sido reportados casos de delirio con la coadministración de amitriptilina y disulfiram.

Precauciones

Pacientes esquizofrénicos pueden presentar síntomas incrementados de psicosis. Pacientes con sintomatología de paranoia pueden presentar exageración de estos síntomas. Pacientes depresivos, particularmente aquellos con trastornos bipolares, pueden, si utilizan esta droga, desencadenar estados de manía o hipomanía, en estas circunstancias la dosis de amitriptilina puede ser reducida o puede administrarse en forma concurrente un tranquilizante mayor como perfenazina.

La posibilidad de suicidios en pacientes depresivos permanece hasta la remisión total de la depresión. Los pacientes suicidas potenciales no deben tener acceso a grandes cantidades de esta droga y la prescripción debe ser por la menor cantidad posible.

La aplicación concurrente de amitriptilina y electroshock pueden aumentar el peligro asociado a estas terapias. Este tratamiento debe ser limitado a aquellos pacientes para los cuales es esencial.

Ante una cirugía planeada, la droga debe ser discontinuada algunos días antes de la intervención si fuese posible.

Se ha reportado aumento y disminución de los niveles sanguíneos de glucosa.

Debe ser administrado con precaución en pacientes con disfunción hepática.

Abuso

No se tiene constancia de registro de abuso.

Interacciones medicamentosas

- Interactúa con drogas metabolizadas por el citocromo P450-2D6 y con drogas que inhiben la enzima. Si se administra en forma concomitante un antidepresivo tricíclico (ATC) con un inhibidor del citocromo P450-2D6 (quinidina, cimetidina) o algún sustrato de la enzima (algún otro antidepresivo, fenotiazinas, antiarrítmicos Tipo 1C propafenona y flecainida), estos pueden convertir una dosis normal de ATC en tóxica abruptamente.

Todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina, paroxetina, etc.), inhiben en distinto grado la enzima citocromo P450-2D6.

La interacción entre antidepresivos tricíclicos y un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) puede provocar problemas clínicos, los cuales van a depender del grado de inhibición de la enzima y la farmacocinética del ISRS.

Debido a la prolongada vida media de la fluoxetina y su metabolito activo, los pacientes que reciban o hayan recibido esta última droga, deberán dejar transcurrir como mínimo 5 semanas desde la última toma para iniciar el tratamiento con ATC.

Cuando se prescribe un ATC con un inhibidor de la enzima citocromo P450-2D6, la dosis que el paciente requiere es menor que la requerida si sólo se administra el ATC o la otra droga.

Cuando una de estas drogas es retirada de la terapia, puede ser necesario aumentar la dosis del ATC.

Es conveniente monitorear los niveles plasmáticos del ATC cuando es administrado con una droga que inhibe la citocromo P450-2D6.

- Inhibidores de la MAO (ver CONTRAINDICACIONES).

- Guanetidina (o compuestos de acción similar), medicación tiroidea, alcohol, barbituratos y otros depresores del SNC y disulfiram (ver ADVERTENCIAS).

- Cuando la amitriptilina es administrada con agentes anticolinérgicos o drogas simpaticomiméticas, incluyendo epinefrina asociada a anestésicos locales, se requiere supervisar de cerca y un cuidadoso ajuste de dosis.

- Se han reportado hiperpirexia cuando la amitriptilina es administrada con anticolinérgicos o con neurolépticos, particularmente en épocas cálidas.

- Puede ocurrir íleo paralítico en pacientes tomando ATC en combinación con drogas anticolinérgicas.

- La cimetidina reduce el metabolismo hepático de ciertos ATC, con lo cual demora su eliminación, aumentan los niveles plasmáticos en estado de equilibrio de los ATC provocando efectos clínicos significativos. Particularmente se han reportado efectos anticolinérgicos al incorporar la cimetidina al tratamiento terapéutico y al discontinuarla puede disminuir los niveles plasmáticos y eficacia de ATC.

- Se han reportado casos de delirios transitorios en pacientes tratados con 1 g de ETCLORVINOL y 75 a 150 mg de amitriptilina.

Embarazo

Efectos teratogénicos no fueron observados en ratones, ratas o conejos con dosis orales de amitriptilina de 2 a 40 mg/kg/día (13 veces más de la dosis recomendada en humanos).

Estudios en la literatura mostraron que la amitriptilina sería teratogénica en ratones y hámster cuando se administran dosis de 28 a 100 mg/kg/día (9 a 33 veces la dosis máxima recomendada en adultos), produciendo múltiples malformaciones.

Otro estudio en ratas reportó que una dosis oral de 25 mg/kg/día (8 veces la dosis máxima recomendada en humanos) producía retardo en la osificación fetal.

En conejos a dosis orales de 60 mg/kg/día (20 veces la dosis máxima recomendada en humanos) se reportaron casos de osificación incompleta del cráneo.

Se demostró que la amitriptilina atraviesa placenta, aunque no se ha establecido una relación causal, ha habido algunos reportes de efectos adversos incluyendo efectos en SNC, deformaciones en extremidades, retraso en el desarrollo en niños cuyas madres consumían amitriptilina durante el embarazo.

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre mujeres embarazadas. La amitriptilina debe ser usada en mujeres embarazadas sólo cuando el beneficio en la madre justifique el riesgo potencial en el feto.

Lactancia

La amitriptilina se excreta por leche materna. En un reporte en el cual pacientes eran tratados con amitriptilina en dosis de 100 mg/kg/día mientras amamantaban, se detectaron niveles de la droga de 83-141 ng/ml en el suero materno y valores de 135-151 ng/ml se encontraron en leche materna, pero no se pudieron detectar trazas en el suero del niño.

A causa de los potenciales efectos adversos de la amitriptilina sobre lactantes, la decisión debe ser si discontinuar la lactancia o suspender el tratamiento con la droga, tomando en cuenta la importancia del tratamiento de la madre.

Uso en pediatría: no se recomienda el uso de amitriptilina en menores de 18 años de edad.

Reacciones adversas

Dentro de cada categoría, los siguientes efectos adversos están enumerados en orden decreciente de severidad. Están incluidas algunas reacciones adversas generales de antidepresivos tricíclicos.

Cardiovascular: infarto de miocardio, apoplejía, cambios no específicos en el ECG y cambios en la conducción AV, bloqueo cardíaco, arritmias, hipotensión y particularmente hipotensión ortostática, síncope, hipertensión, taquicardia, palpitación.

SNC y Neuromuscular: coma, convulsiones, alucinaciones, delirio, estados de confusión, desorientación, incoordinación, ataxia, temblor, neuropatías periféricas, entumecimiento, parestesias de las extremidades, síntomas extrapiramidales, disartrias, problemas en la concentración, excitación, ansiedad, insomnio, inquietud, pesadillas, somnolencia, vértigo, fatiga, cefaleas, síndrome de secreción inadecuada del ADH (hormona antidiurética), alteración del electroencefalograma, tinnitus.

Efectos anticolinérgicos: íleo paralítico, hiperpirexia, retención urinaria, dilatación del tracto urinario, constipación, visión borrosa, disturbios en la acomodación en la visión y aumento de la presión ocular, midriasis, sequedad bucal.

Alérgicos: rash cutáneo, urticaria, fotosensibilidad, edema de la cara y lengua.

Hematológicos: depresión de la médula ósea, incluyendo agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia, púrpura, eosinofilia.

Gastrointestinales: raramente hepatitis (incluyendo función hepática alterada e ictericia), náuseas, molestias epigástricas, vómitos, anorexia, estomatitis, sabor peculiar, diarrea, inflamación de la parótida, oscurecimiento de la lengua.

Sistema endocrino: inflamación testicular y ginecomastia en los hombres, hipertrofia mamaria y galactorrea en las mujeres, aumento o disminución de la libido, impotencia, elevación o disminución de los niveles de azúcar en sangre.

Otros: alopecia, edema, mareos, pérdida o ganancia de peso, aumento de la frecuencia urinaria, incremento de la transpiración.

Relaciones causales desconocidas: aunque no se han establecido relaciones causales se han descrito otras reacciones tales como síndrome similar al lupus, falla hepática y ageusia.

Sintomatología por interrupción del tratamiento: después de una prolongada administración, una cesación abrupta del tratamiento puede producir náuseas, cefaleas y malestar. Se ha informado que la gradual reducción de la dosificación produce dentro de las dos semanas síntomas pasajeros incluyendo irritabilidad, inquietud y trastornos del sueño y del ensueño.

Estos síntomas no son indicativos de adicción. Se han informado pocos casos de manía o hipomanía que ocurrieron dentro de los 2-7 días luego de cesada la terapia crónica con antidepresivos tricíclicos.

Sobredosificación

Pueden ocurrir muertes a causa de sobredosificación con este tipo de drogas.

La ingestión de múltiples drogas (incluyendo alcohol) es común en la sobredosis deliberada por antidepresivos tricíclicos.

Los signos y síntomas de toxicidad se desarrollan rápidamente después de una sobredosis con antidepresivos tricíclicos. En todos los casos se requiere el control en un hospital tan rápido como sea posible.

Manifestaciones

Las manifestaciones críticas de una sobredosis incluyen disritmias cardíacas, hipotensión severa, convulsiones y depresión del SNC, incluyendo coma. Cambios en el electrocardiograma, particularmente en el QRS son indicadores clínicos significativos de toxicidad por antidepresivos tricíclicos.

Otros signos de sobredosis incluyen: alteración de la contractilidad del miocardio, confusión, disturbios de la concentración, alucinaciones visuales transitorias, midriasis, alteraciones de la motilidad ocular, agitación, hiperreflexia, polineuropatía, estupor, somnolencia, rigidez muscular, hipotermia, vómitos, hiperpirexia y algunos síntomas relatados en REACCIONES ADVERSAS.

Tratamiento

General: electrocardiograma y monitoreo cardíaco, mantener libre la vía aérea, venoclisis y vaciamiento gástrico.

Se deben monitorear como mínimo 6 horas los signos cardíacos, síntomas de depresión del SNC o depresión respiratoria, hipotensión, disritmias cardíacas y/o trastornos de la conducción y convulsiones. Si durante este período ocurren síntomas de toxicidad, se requiere extender el tiempo de monitoreo. Hay reportados casos de disritmias tardías fatales después de una sobredosis; estos pacientes tenían signos clínicos de intoxicación y la mayoría no recibió descontaminación gastrointestinal adecuada. El monitoreo de los niveles de droga en plasma no debe constituir una guía para el manejo del paciente.

Descontaminación gastrointestinal: todos los pacientes con sobredosis de antidepresivos tricíclicos deben recibir vaciamiento gástrico. Éste puede ser mediante lavado gástrico seguido de carbón activado. Si hay pérdida de la conciencia, debe mantenerse la vía aérea libre antes del lavado. **ESTÁ CONTRAINDICADA LA EMESIS.**

Cardiovascular: un límite máximo de amplitud del QRS es $\geq 0,10$ segundos, puede ser el mejor indicador de la severidad de la sobredosis. Se debe utilizar bicarbonato de sodio por vía intravenosa para mantener el pH sérico en un rango de 7,45-7,55, si la respuesta al pH es inadecuada puede utilizarse la hiperventilación. La aplicación concomitante de hiperventilación y bicarbonato de sodio debe realizarse con extrema precaución monitoreando frecuentemente el pH. Los valores de pH $> 7,60$ o $pCO_2 < 20$ mmHg no son deseables. Se han reportado disritmias que no responden a la terapia bicarbonato de sodio/hiperventilación y pueden responder con lidocaína, bretylium o fenitoína. Antiarrítmicos como la quinidina, disopiramida y procainamida están generalmente contraindicados.

En raros casos, la hemoperfusión puede ser beneficiosa en los pacientes con intoxicación aguda con inestabilidad cardiovascular refractaria. De todos modos, la hemodiálisis, la diálisis peritoneal, la transfusión y la diuresis forzada no han sido efectivas en la intoxicación con antidepresivos tricíclicos.

SNC: en pacientes con depresión del SNC, es necesaria la intubación temprana. Las convulsiones pueden ser controladas con benzodiazepinas, o en caso de no ser efectivas utilizar otros anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína. No se recomienda el tratamiento con fisostigmina excepto para síntomas que hagan peligrar la vida, y que no hayan respondido a otras terapias y aún así, proceder sólo bajo consulta de un centro toxicológico.

Seguimiento psiquiátrico: dado que la sobredosis pudo haber sido intencional se debe tener en cuenta aún en la etapa de recuperación la posibilidad de nuevos intentos suicidas. Es apropiado el seguimiento psiquiátrico.

Tratamiento pediátrico: el tratamiento de la sobredosis en pediatría es similar al utilizado en adultos. Debe contactarse con un centro de toxicología para el tratamiento específico en pediatría.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Hospital de niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115.

Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.

Optativamente, otros Centros de Intoxicaciones.

Presentaciones

Tryptalgin 10: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Tryptalgin 25: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Tryptalgin 75: envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente no mayor a 30 °C, en lugar seco.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud – ANMAT.

Certificado N° 50.591

Directora Técnica: Andrea Carolina Spizzirri. Farmacéutica.

CRAVERI S.A.I.C.

Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel: 5453-4555

FARMACOVIGILANCIA: 0800-666-1026 • farmacovigilancia@craveri.com.ar

www.craveri.com.ar • tryptalgin@craveri.com.ar

Última fecha de revisión: 22/05/2008 • ME4312