

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tropargal 12,5 mg/2,5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Nortriptilina hidrocloreuro: 12,5 mg

Diazepam: 2,5 mg

Excipientes:

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas con cuerpo de color rojo oscuro y tapa de color negro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de estados depresivos acompañados de estados de ansiedad mixtos, de grado leve a moderado, con o sin insomnio.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

Es recomendable controlar regularmente al paciente al comenzar el tratamiento, con objeto de disminuir - si se estima necesario - la dosis o frecuencia de la administración y así prevenir una sobredosis por acumulación.

Posología

Es recomendable ingerir Tropargal con alimentos o inmediatamente después de la comida para disminuir la irritación gastrointestinal.

Adultos:

La dosis habitual es de 25 mg de nortriptilina (2 cápsulas) administradas 3 o 4 veces al día, hasta 150 mg / día de nortriptilina. Aunque tras la dosis inicial puede producirse una acción sedante, pueden necesitarse de 1 a 6 semanas de tratamiento para obtener la respuesta antidepresiva deseada.

Pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:

Se recomienda disminuir la posología e incrementar la dosis más gradualmente para evitar la toxicidad.

4.3 Contraindicaciones

- Miastenia gravis
- Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, a los principios activos o a alguno de los excipientes
- Insuficiencia respiratoria severa
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia cardíaca severa, infarto de miocardio reciente
- Estados maníacos
- Coma o shock
- Intoxicación etílica aguda.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

▪ Suicidio /Pensamientos suicidas o empeoramiento clínico:

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (sucesos relacionados con suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede que no se produzca durante las primeras semanas o más del tratamiento, los pacientes deberán ser estrechamente vigilados hasta que se produzca tal mejoría. La experiencia clínica general muestra que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Otras condiciones psiquiátricas para las cuales se prescribe Tropargal, también pueden estar asociadas con el aumento del riesgo de comportamiento suicida. Además, estas afecciones pueden ser comórbidas con el trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, al tratar pacientes con otros trastornos psiquiátricos se deben observar las mismas precauciones empleadas en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor.

Los pacientes con historia clínica de sucesos relacionados con el suicidio o aquellos que muestren un grado significativo de ideas suicidas antes de iniciar el tratamiento, tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. En un metanálisis de ensayos clínicos controlados-placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, se demostró que en pacientes menores de 25 años existe un aumento del riesgo de comportamiento suicida. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes, y en especial a aquellos de alto riesgo, durante el tratamiento y especialmente al principio del tratamiento, y después de un ajuste de la dosis. Debe advertirse a los pacientes (y a los cuidadores) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios anormales en el comportamiento, y buscar inmediatamente ayuda médica si apareciera cualquiera de estos síntomas.

Es posible que los pacientes que no toleran otros antidepresivos tricíclicos diferentes de la nortriptilina, no toleren Tropargal.

Tropargal debe administrarse con precaución en pacientes con glaucoma y en aquellos con propensión a la retención urinaria.

Asimismo, debe administrarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, especialmente cuando hay evidencia de arritmia.

Debe realizarse un especial control clínico en epilepsia, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, angina de pecho, hipertensión, insuficiencia renal o hepática, uropatía obstructiva, hipertrofia prostática, glaucoma en ángulo cerrado o presión intraocular aumentada,

hipertiroidismo, psicosis y lactancia (se aceptan dosis moderadas), debiendo reducirse la dosificación en pacientes de edad avanzada.

No es recomendable una exposición prolongada al sol ante el riesgo de que puedan producirse manifestaciones de fotosensibilidad.

No se aconseja la conducción de vehículos, ni el manejo de maquinaria peligrosa o de precisión durante los primeros días de tratamiento (ver sección 4.5).

No se deben tomar bebidas alcohólicas.

Se debe iniciar la terapia con dosis bajas y aumentarlas gradualmente. Se puede precisar entre 2 y 4 semanas para alcanzar una respuesta clínica significativa. En caso de anestesia general, es aconsejable interrumpir el tratamiento 1-2 días antes de la intervención.

Tolerancia:

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia:

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote y ansiedad:

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar de otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que puedan aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia:

Puede inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían

asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver sección 4.8 “Reacciones Adversas”).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas:

Pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada.

Grupos especiales de pacientes:

No debe administrarse a niños menores de 6 años a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria. Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.

No se recomienda para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Tropargal debe utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Si durante este tratamiento se cambia a un tratamiento con benzodiazepinas de acción corta, pueden aparecer síntomas de retirada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Sinergia aditiva con los depresores neuromusculares (curarizantes, miorrelajantes).

El riesgo de aparición de síndrome de abstinencia se incrementa al asociar benzodiazepinas prescritas como ansiolíticas o hipnóticas.

El diazepam puede inhibir el efecto de levodopa, así como potenciar el efecto y la toxicidad de la digoxina. El efecto del diazepam puede potenciarse por cimetidina, heparina e isoniazida. La rifampicina y teofilina pueden inhibir el efecto del diazepam. Se potencia la toxicidad del diazepam por el ácido valproico. Se potencia el efecto y la toxicidad del diazepam por los estrógenos, metoprolol, omeprazol y propanolol. Se modifican mutuamente las acciones de diazepam y fenitoína. Se potencian mutuamente los efectos del diazepam y alcohol etílico. Se potencian mutuamente la toxicidad del diazepam con amitriptilina, buspirona y clozapina.

El diazepam puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- sangre: aumento (biológico) de colesterol, estradiol, fenitoína prolactina y testosterona. Reducción (biológica) de tiroxina.
- Orina: aumento (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxi-indol-acético. Reducción (interferencia analítica) de glucosa.

La nortriptilina potencia el efecto y la toxicidad de anticolinérgicos. Se inhibe el efecto de la nortriptilina por barbitúricos y carbamazepina. Se potencia el efecto y la toxicidad de la nortriptilina por fenotiazinas, cimetidina y haloperidol. Se potencian mutuamente la toxicidad de nortriptilina con alcohol etílico y diazepam.

El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

A tener en cuenta: Combinación con depresores del SNC.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Los compuestos que inhiben ciertos enzimas hepáticos (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.

- Cisapride: potenciación transitoria del efecto sedante de las benzodiazepinas al aumentar su velocidad de absorción. La disminución del estado de alerta puede convertir en peligroso la conducción de vehículos y maquinaria pesada.

- Clozapina: el riesgo de colapso con paro cardíaco y/o respiratorio aumenta con la asociación de clozapina y benzodiazepinas.

Aunque no es aconsejable la administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), estudios recientes muestran que puede administrarse antidepresivos tricíclicos con IMAO en la depresión refractaria sin efectos adversos si se inician ambos tratamientos simultáneamente a dosis más bajas que las dosis usuales o bien se va añadiendo gradualmente el IMAO al antidepresivo tricíclico junto a dosis bajas; no se deben añadir los antidepresivos tricíclicos a los IMAO sin que transcurre un intervalo de 7 a 14 días sin medicación.

La nortriptilina puede potenciar el efecto de: carisoprodol, epinefrina, etilefrina, fenilefrina, foledrina, mebutamato, meprobramato y norepinefrina así como inhibir el efecto de: clonidina y guanfacina.

La nortriptilina puede aumentar el valor de las determinaciones analíticas de hormona estimulante del tiroides (TSH).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

No se han realizado estudios suficientes en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales no han sido concluyentes.

Lactancia

Su uso está contraindicado en madres lactantes. Se ha detectado nortriptilina en la leche materna.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tropargal, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, mareos, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.

4.8 Reacciones adversas

Los efectos adversos son en la mayor parte de los casos derivados de la acción farmacológica y afectan principalmente al SNC y autónomo.

Las reacciones adversas más características provocadas por la **nortriptilina** son:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Efectos anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento que ocasionalmente puede inducir un íleo paralítico, retención urinaria, visión borrosa, trastornos de la acomodación, glaucoma e hipertermia.
- Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): sedación, somnolencia, hipotensión ortostática (menos frecuente que con otros antidepresivos tricíclicos) y taquicardia especialmente en pacientes de edad avanzada, arritmia cardíaca, depresión miocárdica, cambios en el ECG (prolongación de los intervalos QT y QRS), erupciones exantemáticas, leucopenia, agranulocitosis, ictericia colestática y aumento de peso.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$): confusión especialmente en pacientes de edad avanzada, reducción de la concentración, alucinaciones, pesadillas, manía, parestesia, cefalea, neuropatía periférica, ataxia, temblor, convulsiones, tinitus, estomatitis, náuseas, vómitos, alteraciones del gusto, fotodermatitis, disartria, conjuntivitis, anisocoria, mialgia, galactorrea, impotencia sexual, pérdidas menstruales.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso que el paciente experimente algún episodio de convulsiones, fiebre con sudoración, hipertensión o hipotensión, dificultad en la respiración, pérdida de control vesical o rigidez muscular grave.

Los efectos adversos derivados de **diazepam** son:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$): somnolencia, confusión y ataxia, especialmente en pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados; si persisten estos síntomas se debe reducir la dosis. Mareos, sedación, cefalea, depresión, desorientación, disfasia o disartria, reducción de la concentración, temblor, cambios en la libido, incontinencia urinaria, retención urinaria, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, sequedad de boca, hipersalivación, dolor epigástrico.
- Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$): hepatitis, ictericia, dermatitis, urticaria, prurito, leucopenia, agranulocitosis, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, alteraciones de la visión, diplopía, nistagmo, alteraciones de la audición.
- Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ y $< 1/100$): depresión respiratoria, hipotensión, hipertensión, bradicardia, taquicardia, palpitaciones.

Las siguientes reacciones ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada: Somnolencia (sobre todo durante el día si se utiliza como hipnótico), embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía.

Se han comunicado casos de ideas suicidas y comportamiento suicida durante el tratamiento con Tropargal o nada más terminar el mismo (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones”).

También pueden aparecer:

Amnesia:

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones”).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas:

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y pacientes de edad avanzada.

Dependencia:

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones”). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

Tras una sobredosis debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción.

La frecuencia de intoxicación por sobredosis en enfermos depresivos es elevada dada la tendencia al suicidio en estos pacientes. La intoxicación por Tropargal a dosis muy elevadas se manifiesta por una exacerbación de los efectos secundarios como taquicardia sinusal o supraventricular, extra-sístoles, taquicardia y fibrilación ventricular, que puede producir muerte súbita. La toxicidad neurológica se manifiesta por excitación, convulsiones, movimientos coreoatetoides, depresión respiratoria y coma. Los síntomas derivados del bloqueo muscarínico son también pronunciados. En el tratamiento de la intoxicación se utiliza fenitoína para la corrección de las alteraciones cardíacas y de las convulsiones. Los bloqueantes b-adrenérgicos y la lidocaína también están indicados. La fisostigmina, inhibidor de la colinesterasa, puede aliviar muchos de los síntomas asociados a la intoxicación por antidepresivos. Puede usarse el flumazenilo para contrarrestar el efecto depresor del diazepam.

Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Combinaciones de psicolépticos y antidepresivos: Código ATC: N06CA

La nortriptilina es un antidepresivo tricíclico derivado del dibenzociclohepteno. Actúa bloqueando la recaptación de norepinefrina y serotonina en la membrana neuronal, con lo que se potencian los efectos de estos últimos. Presenta actividad anticolinérgica que puede ser aprovechable para el tratamiento de ciertas patologías (enuresis ...), o ser la causa de muchos de sus efectos secundarios.

Produce ligera sedación tanto en personas sanas como en deprimidas.

El diazepam es un ansiolítico benzodiazepínico de acción prolongada. Actúa incrementando la actividad del ácido γ -aminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitor que se encuentra en el cerebro, al facilitar su unión con el receptor GABAérgico. Posee actividad hipnótica, anticonvulsivante, sedante, relajante muscular y amnésica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La nortriptilina es el principal metabolito activo de la amitriptilina. Posee una ventana terapéutica bien definida: entre 50 y 150 nanogramos/ml de plasma. Se absorbe bien y rápidamente. Su biodisponibilidad es del 50-80 %. Sufre metabolismo exclusivamente hepático con efecto de primer paso, dando lugar al metabolito activo 10-hidroxinortriptilina, con menor efecto anticolinérgico que la nortriptilina. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 95%. Es metabolizado en hígado, siendo eliminado mayoritariamente con la orina en forma metabolizada, el 24 % en forma de 10-hidroxinortriptilina. Su semivida de eliminación es de 16-90 h.

La biodisponibilidad de diazepam por vía oral es del 99 %. La T_{max} se alcanza a los 30-90 min. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 98 %. Es ampliamente metabolizado en el hígado, dando lugar entre otros metabolitos activos a: desmetoldiazepam, oxacepam y temazepam. Se elimina mayoritariamente con la orina en forma metabolizada y un 1 % en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 43 h, en insuficiencia renal aumenta a 48 h.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

- talco
- hidrogenofosfato de calcio dihidrato

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

36 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Alu.

Envase con 60 cápsulas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

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

sanofi-aventis, S.A.

Josep Pla, 2

08019 – Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

47.356

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

Marzo 1969/Marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

abril 2013