



## FICHA TÉCNICA

### 1.- NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**NOBRITOL**

### 2.- COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de NOBRITOL contiene:

Amitriptilina (D.C.I.) (clorhidrato) 12,5 mg

Medazepam (D.C.I.) 5 mg

### 3.- FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

### 4.- DATOS CLÍNICOS

#### 4.1.- Indicaciones terapéuticas

Ansiedad.

Nobritol está indicado en el tratamiento de los estados depresivos con ansiedad, comprendiendo incluso las formas larvadas muy frecuentes.

Los trastornos funcionales que se enumeran a continuación se benefician del tratamiento con Nobritol en la medida en que sean consecuencia de una depresión.

Síntomas esenciales de los estados depresivos:

Tristeza vital, inhibición psicomotriz, apatía, confusión, humor melancólico, tendencia al llanto, falta de iniciativa y desinterés, acompañados de ansiedad y excitación intensa. Estos síntomas normalmente se acompañan de trastornos gastrointestinales, cardiovasculares, respiratorios y genito-urinarios, así como de cefaleas e insomnio.

Síndrome de agotamiento de matiz depresivo en la mujer:

Dolores lumbares, irritabilidad, fatiga, temblor, agitación, sensación de frío alternado con sudoración exagerada, etc.

Neurastenia, melancolía, etc.

Asimismo, cualquier otro síndrome neurovegetativo es susceptible de tratarse con Nobritol siempre que tenga un origen depresivo.

Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

#### CORREO ELECTRÓNICO

[sugerencias\\_ft@aemps.es](mailto:sugerencias_ft@aemps.es)

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

#### **4.2.- Posología y forma de administración**

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

La dosis de Nobritol recomendada para adultos es de 2 a 4 cápsulas diarias, según las particularidades de cada caso. Se comenzará con 1 cápsula por la noche y otra por la mañana. Al subir la dosis, adminístrese la toma principal por la noche.

La recomendación de dosis en ancianos y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es la de reducir la dosis a la mitad de la dosis normal en adultos.

#### **4.3.- Contraindicaciones**

- Miastenia gravis
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas
- Insuficiencia respiratoria severa
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática severa

Así mismo, debido a su acción anticolinérgica, Nobritol está contraindicado en pacientes que sufren de glaucoma.

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

##### 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 de 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 por 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.

Duración del tratamiento: La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver *Posología*), dependiendo de la indicación, pero no debe superar las 8 - 12 semanas, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

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 pueden aparecer al suprimir la medicación.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada.

### Amnesia

Las benzodiazepinas pueden 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 *Efectos indeseables*).

### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas 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 ancianos.

### Grupos especiales de pacientes

Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los ancianos 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.

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

En pacientes con hipertrofia prostática, la micción puede volverse más difícil y en algunos casos puede seguirse de retención urinaria.

En individuos predispuestos pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad a alguno de los componentes del preparado.

La administración de antidepresivos y neurolépticos tricíclicos debe hacerse con precaución particularmente en personas de edad, en las que se sospeche insuficiencia cardíaca o presenten trastornos del ritmo cardíaco. Pueden, también, modificar el E.E.G. en sujetos predispuestos, habiéndose observado convulsiones en muy raros casos.

#### **4.5.- Interacciones**

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.

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

A tener en cuenta: Combinación con depresores del SNC.

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

En el caso de 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.

Se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes bajo tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como es la fluoxetina, ya que puede presentarse un aumento de la concentración plasmática de amitriptilina.

Por analogía con otros antidepresivos, Nobritol puede provocar, en caso de tratamiento de estados paranoicos o predelirantes, la aparición de estados de excitación.

La amitriptilina puede inhibir la acción de los hipotensores que bloquean las neuronas adrenérgicas (guanetidina, betanidina, debrisoquina).

Nobritol no debe prescribirse al mismo tiempo que un inhibidor de la MAO. Cuando ya se haya administrado un medicamento de este tipo, es conveniente intercalar una pausa de una o dos semanas antes de instaurar el tratamiento con Nobritol con el fin de evitar trastornos por potencialización del efecto de las catecolaminas.

#### **4.6.- Embarazo y lactancia**

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 de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

#### **4.7.- Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y manejar maquinaria**

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver *Interacciones*).

#### **4.8.- Reacciones adversas**

Somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopia. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

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

##### Depresión

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión preexistente.

##### 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 ancianos.

## 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 *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

### **4.9.- Sobredosificación**

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).

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

La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, hiponatremia, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto.

## **5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1.- Propiedades farmacodinámicas**

El clorhidrato de amitriptilina es un timoanaléptico verdadero que actúa en dos fases. El tratamiento con este medicamento se caracteriza por una fase inicial trofotropa y neuroléptica durante la cual los enfermos notan una sedación y un sentimiento de relajación, que les permite superar su proceso psicopatológico. A la fase inicial sigue, como por transición continua, la fase principal, esencialmente ergotropa y timoanaléptica con mejoría del humor y aumento de la iniciativa.

El medazepam actúa sobre el humor en el sentido de una regulación, al mismo tiempo que produce una relajación psíquica y un equilibrio neurovegetativo. El efecto psicotrope de este principio activo se acusa con una neta ansiólisis, debida a la acción selectiva de este medicamento sobre las estructuras límbicas que regulan las reacciones emocionales. Al mismo tiempo por su efecto equilibrador psiconeurovegetativo permite la regresión de los trastornos somáticos funcionales tan frecuentes en los enfermos depresivos.

### **5.2.- Propiedades farmacocinéticas**

Velocidad y grado de absorción:

La biodisponibilidad oral de la Amitriptilina es de  $48\% \pm 11\%$  en función de la edad.



Es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal. Las concentraciones plasmáticas máximas pueden ocurrir entre 2-12 h después de la administración oral o IM.

El Medazepam es rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal y alcanza concentraciones sanguíneas máximas dentro de las 2 horas posteriores a la administración. Su farmacocinética es muy semejante a la de Diazepam.

t<sub>max</sub>:

Las concentraciones plasmáticas máximas de Amitriptilina pueden ocurrir entre 2-12 h después de la administración oral o IM.

Después de la absorción oral, Medazepam alcanza concentraciones sanguíneas máximas dentro de las 2 horas posteriores a la administración.

Semivida de eliminación:

La vida media plasmática de la Amitriptilina va de 10 a 50 h. Amitriptilina es metabolizada de la misma manera que otros antidepresivos tricíclicos como la nortriptilina. Su metabolito N-monodemetilado es farmacológicamente activo. Aproximadamente del 25 al 50% de la dosis de Amitriptilina es excretada en orina como metabolitos inactivos en las primeras 24 horas; pequeñas cantidades son excretadas en heces por eliminación biliar.

La vida media plasmática para el Medazepam está entre 1 y 2 h. Sus numerosos metabolitos activos tienen semivida larga. El nordiazepam, entre 36 y 96 h.

Volumen de distribución:

El volumen de distribución de la Amitriptilina es de  $15 \pm 3$  l/kg, incrementándose con la edad. El aclaramiento plasmático es de  $11,5$  ml/min kg  $\pm 3,4$  ml/min kg, variando con la edad y entre los fumadores.

El Medazepam se metaboliza a un número grande de metabolitos activos, incluyendo normedazepam, diazepam y N-desmetildiazepam (nordazepam), los cuales pueden presentarse a más alta concentración que la molécula original.

Porcentaje de unión a proteínas:

La unión a proteínas plasmáticas de la Amitriptilina es del  $94,8 \pm 0,8 \%$  en función de la edad, incrementándose esta unión si existe hiperlipoproteinemia.

La unión a proteínas plasmáticas del Medazepam está entre 98% y 99%.

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

Experimentos realizados con Amitriptilina han demostrado que no hay efectos teratogénicos en ratones, ratas o conejos cuando se les administró Amitriptilina a dosis entre 2 y 40 mg/kg/día (hasta 13 veces la máxima dosis recomendada en humanos). Estudios publicados muestran que la Amitriptilina es teratogénica en ratones y hámsters por varias rutas de administración a dosis de 28 a 100 mg/kg/día (9 a 33 veces la dosis máxima recomendada en humanos), produciendo múltiples malformaciones. Otro estudio en ratas informa que una dosis de 25 mg/kg/día (8 veces la máxima recomendada en humanos) produce retrasos en la osificación de los cuerpos vertebrales fetales sin otros signos de embriotoxicidad. En conejos una dosis oral de 60 mg/kg/día (20 veces la máxima recomendada en humanos) produjo una incompleta osificación de los huesos craneales.



Medazepam: Toxicidad aguda: DL<sub>50</sub> per os en ratón es del orden de 1000 mg/kg; por vía i.p. en ratón es de 215 mg/kg.

Toxicidad crónica: Estudiada en ratón y conejo administrado per os durante 25 semanas no se han comprobado alteraciones tóxicas ni variaciones en los parámetros biológicos y ningún tipo de modificaciones anatómicas o funcionales de diversos órganos, ni alteraciones del normal desarrollo fetal o embrional.

La seguridad de Nobritol ha quedado demostrada a lo largo de los años de comercialización del mismo, sin encontrarse reacciones adversas graves si se administra de acuerdo a las recomendaciones de dosificación.

## **6.- DATOS FARMACEUTICOS**

### **6.1.- Relación de excipientes**

Lactosa, estearato magnésico, talco, óxido de hierro amarillo (E-172), indigotina (E-132), dióxido de titanio (E-171), gelatina, eritrosina (E-127), amarillo de quinoleína (E-104), lecitina de soja, etoxietanol, antiespumante y óxido de hierro negro (E-172).

### **6.2.- Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3.- Período de validez**

5 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

### **6.5.- Naturaleza y contenido del recipiente**

Blíster de PVC/Al conteniendo 60 cápsulas.

### **6.6.- Instrucciones de uso/manipulación**

-----

### **6.7.- Nombre y dirección permanente del titular de la autorización de comercialización**

KERN PHARMA, S.L.  
Polígono ind. Colón II  
C/ Venus, 72  
08228 Terrassa (España)

Enero 2019



