FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nobritol 12,5 mg/5 mg cápsulas duras
Nobritol Forte 25 mg/10 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Nobritol contiene 12,5 mg de amitriptilina hidrocloruro y 5 mg de medazepam

Cada cápsula de Nobritol Forte contiene 25 mg de amitriptilina hidrocloruro y 10 mg de medazepam

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula de Nobritol contiene 104,4 mg de lactosa y 0,1 mg de amarillo anaranjado S.

Cada cápsula de Nobritol Forte contiene 210,6 mg de lactosa y 0,2 mg de amarillo anaranjado S.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura
- Nobritol 12,5 mg/5 mg cápsulas duras
  Cápsulas con cabeza de color naranja opaco y cuerpo de color verde claro opaco
- Nobritol Forte 25 mg/10 mg cápsulas duras
  Cápsulas con cabeza de color verde oscuro opaco y cuerpo de color naranja opaco

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Nobritol y Nobritol Forte están indicados para el tratamiento de los estados depresivos acompañados de estados de ansiedad mixtas, de grado leve a moderado, con o sin insomnio.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

La dosis de Nobritol y de Nobritol Forte recomendada oscila entre 25mg/10mg al día y 100mg/40 mg al día repartidos en dos tomas, según las particularidades de cada caso. Se recomienda empezar con 25-50 mg/10-20 mg diarios repartidos en dos tomas (1 cápsula por la noche y otra por la mañana).

Dosis máxima: 100 mg amitriptilina/día – 40 mg medazepam/día

Poblaciones especiales

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Pacientes de edad avanzada mayores de 65 años

La dosis de Nobritol y de Nobritol Forte recomendada oscila entre 12,5mg/5mg al día y 50mg/20 mg al día repartidos en dos tomas, según las particularidades de cada caso. Se recomienda empezar con 12,5-25 mg/5-10 mg diarios repartidos en dos tomas (1 cápsula por la noche y otra por la mañana).

Población pediátrica
No se debe utilizar Nobritol ni Nobritol Forte 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).

Pacientes con insuficiencia renal
Se recomienda reducir la dosis a la mitad de la dosis normal en adultos

Pacientes con insuficiencia hepática
Se recomienda reducir la dosis a la mitad de la dosis normal en adultos

Duración del tratamiento

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.

Forma de administración

Este medicamento se administra por vía oral.
Las cápsulas se deben ingerir con agua.

Suspensión del tratamiento

Cuando se interrumpa el tratamiento, el fármaco se debe retirar gradualmente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1,
- en pacientes con miastenia gravis,
- en pacientes con insuficiencia respiratoria severa,
- en pacientes con síndrome de apnea del sueño,
- en pacientes con insuficiencia hepática severa,
- en pacientes que sufren de glaucoma,
- en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio reciente. Cualquier grado de bloqueo cardiaco o trastornos del ritmo cardiaco e insuficiencia arterial coronaria,
- en pacientes en 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,
- en pacientes con hepatopatía grave.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- contraindicado en madres lactantes
- la amitriptilina no se recomienda durante el embarazo a menos que sea claramente necesario y solo tras una cuidadosa consideración del riesgo/beneficio.

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.

Reacciones cutáneas graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidas reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser pot encialmente mortales o mortales, en asociación con el tratamiento con amitriptilina. La mayoría de estas reacciones se produjeron en el plazo de 2 a 6 semanas.

En el momento de la prescripción, se advertirá a los pacientes de los signos y síntomas y se les vigilará estrechamente para detectar reacciones cutáneas.

Si aparecen signos y síntomas indicativos de estas reacciones, este medicamento debe retirarse inmediatamente, no debe reanudarse el tratamiento con este medicamento en este paciente en ningún momento y debe considerarse un tratamiento alternativo (según proceda).

Duración del tratamiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2 Posología y forma de administración), 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 sección 4.8 Reacciones adversas).

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.

Grupos especiales de pacientes

Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

Población pediátrica

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

Población de edad avanzada

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 (ver sección 4.3).

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Prolongación del intervalo QT

Se han notificado casos de prolongación del intervalo QT y de arritmia durante el periodo poscomercialización. Se aconseja precaución a los pacientes con bradicardia importante, con insuficiencia cardíaca descompensada o que están tomando de manera simultánea fármacos prolongados del intervalo QT. Se conoce que las alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia) aumentan el riesgo de sufrir proarritmia.

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 cardiacas.

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 4.5).

Riesgo de uso concomitante con opioides

El uso concomitante de Nobritol o Nobritol Forte y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o sustancias relacionadas como este medicamento con opioides se reserva a pacientes para los cuales no hay tratamientos alternativos posibles. Si se decide prescribir este medicamento concomitantemente con opioides, debe utilizarse la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (véase también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).
Los pacientes deben someterse a un control para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando proceda) para que tengan en cuenta estos síntomas (véase la sección 4.5).

Nobritol y Nobritol Forte contienen lactosa y amarillo anaranjado S (E-110)

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Este medicamento puede producir reacciones de tipo alérgico porque contiene amarillo anaranjado S (E-110).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

Combinaciones contraindicadas

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

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 antiarrítimicos como la quinidina, los antihistamínicos astemizol y terfenadina, algunos antipsicóticos (particularmente la pimozida y el sertindol), la cisaprida, la halofantrina y el sotalol, pueden aumentar la probabilidad de arritmias ventriculares cuando se toman con antidepresivos tricíclicos.
Tomar precaución cuando se usen amitriptilina y metadona concomitantemente debido a la posibilidad de efectos aditivos sobre el intervalo QT y el riesgo aumentado de efectos cardiovasculares graves.
También se aconseja precaución en la administración concomitante de amitriptilina y diuréticos inductores de hipopotasemia (p. ej., furosemida).

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

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

Los antifúngicos como el fluconazol y la terbinafina aumentan las concentraciones séricas de los tricíclicos y la toxicidad derivada de ellos. Se han producido síncopes y torsaide de pointes.

Opioides: El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o medicamentos relacionados como Nobritol o Nobritol Forte con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo del SNC aditivo. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitada (véase la sección 4.4)

Combinaciones que requieren precauciones de empleo

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, antihistamínicos sedantes y alcohol.

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.

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 betabloqueasntes y los antiarritímicos, 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., dialtiazem 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

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

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

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

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.

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, hipertonía, temblor, respiración irregular, mala succión y llanto fuerte y, posiblemente, síntomas anticolinérgicos (retención urinaria, estreñimiento).

Lactancia

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

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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Este medicamento puede producir sedación. 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

Amitriptilina
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.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluidas reacciones farmacológicas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en asociación con la amitriptilina (ver sección 4.4).

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)

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Raras	Depresión de la médula ósea, agranulocitosis, leucopenia, eosinofilia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Disminución del apetito
	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)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
	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 conocidas	Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Tínitus
Trastornos cardiacos	Muy frecuentes	Palpitaciones, taquicardia
	Frecuentes	Bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
	Poco frecuentes	Situaciones de colapso, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
	Raras	Arritmia
	Muy raras	Miocardiopatías, torsade de pointes
	No conocidas	Miocarditis hipersensible
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión ortostática
	Poco frecuentes	Hipertensión
	No conocida	Hipertermia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Congestión nasal
	Muy raras	Inflamación alérgica del alveolo pulmonar y del tejido pulmonar, respectivamente (alveolitis, síndrome Löffler)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Sequedad de boca, estreñimiento, náuseas
	Poco frecuentes	Diarrea, vómitos, edema lingual
	Raras	Agrandamiento de las glándulas salivales, íleo paralítico
Trastornos hepatobiliares	Raras	Ictericia
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática (p. ej. enfermedad hepática colestásica)
	No conocidas	Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Hiperhidrosis
	Poco frecuentes	Exantema, urticaria, edema facial
	Raras	Alopecia, reacción de fotosensibilidad
	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,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia	Término preferido
		hiponatremia
	Poco frecuentes	Aumento de la presión intraocular
	Raras	Pérdida de peso Anomalías de las pruebas de función hepática, aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de las transaminasas

*Durante el tratamiento con amitriptilina o justo después de su finalización, se notificaron casos de pensamientos o conductas suicidas (ver sección 4.4).

Los estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de edad igual o superior a 50 años, muestran un aumento del riesgo de fracturas óseas en los pacientes tratados con ISRS y ATC. Se desconoce el mecanismo causante de este riesgo.

Benzodiazepinas

Somnolencia, afecto embotado, alteración de la atención, estado confusional, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. 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.

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. 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Amitriptilina

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

La ingestión de 750 mg o más por un adulto puede generar toxicidad grave. La ingestión simultánea de alcohol y otros psicotrópicos potenciará los efectos de la sobredosis. Existe una considerable variabilidad individual en la respuesta a la sobredosis. La sobredosis de amitriptilina en niños podría tener consecuencias graves. Los niños son especialmente propensos a coma, cardiotoxicidad, depresión respiratoria, convulsiones, hiponatremia, letargo, taquicardia sinusal, somnolencia, náuseas, vómitos e hiperglucemia.

Durante el despertar, se pueden producir de nuevo confusión, agitación y alucinaciones y ataxia.

Tratamiento

1. Ingreso hospitalario (unidad de cuidados intensivos), si es necesario. El tratamiento es sintomático y de apoyo.
2. Evaluar y tratar las vías aéreas, la respiración y la circulación según proceda. Asegurar un acceso IV. Monitorización estrecha incluso en casos aparentemente no complicados.
3. Explorar en busca de características clínicas. Comprobar la urea y los electrolitos: ver si el potasio está bajo y vigilar la diuresis. Comprobar los gases arteriales: ver si existe acidosis. Realizar un electrocardiograma: ver si existe un QRS > 0,16 segundos.
4. No administrar flumazenil para revertir la toxicidad por benzodiazepinas en sobreodosis combinadas.
5. Considerar un lavado gástrico solo si ha transcurrido un máximo de una hora tras una sobredosis potencialmente mortal.
6. Administrar 50 g de carbón si ha transcurrido un máximo de una hora tras la ingestión.
7. La permeabilidad de la vía aérea se mantiene mediante intubación, cuando sea necesario. Se aconseja tratamiento con un respirador para prevenir una posible parada respiratoria. Monitorización ECG continua de la función cardiaca durante 3 - 5 días. Se debe decidir caso por caso el tratamiento de:
   - Ensanchamiento del intervalo QRS, la insuficiencia cardiaca y las arritmias ventriculares
   - Insuficiencia circulatoria
   - Hipotensión
   - Hipertérmia
   - Convulsiones
   - Acidosis metabólica
8. La intranquilidad y las convulsiones se pueden tratar con diazepam.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

9. Los pacientes que presentan signos de toxicidad deben monitorizarse durante un mínimo de 12 horas.
10. Monitorizar rabdomiólisis si el paciente ha estado inconsciente durante un tiempo considerable.
11. Dado que la sobredosis a menudo es intencionada, los pacientes pueden intentar suicidarse por otros medios durante la fase de recuperación. Han tenido lugar muertes por sobredosis intencionada o accidental con este tipo de medicamentos.

Benzodiazepinas

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, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidepresivos en combinación con psicolépticos; código ATC: N06CA1

La amitriptilina hidrocloruro 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 psicotropo de este principio activo se acusa con una neta ansiolisis, debida a la acción selectiva de este medicamento sobre las estructuras límbicas que regulan las reacciones emocionales. Al mismo tiempo por su efecto equilibrador psiconeuro-vegetativo permite la regresión de los trastornos somáticos funcionales tan frecuentes en los enfermos depresivos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
La biodisponibilidad oral de la Amitriptilina es de 48% ± 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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.

Distribución:
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.

El volumen de distribución de la Amitriptilina es de 15 ± 3 l/kg, incrementándose con la edad. El aclaramiento plasmático es de 11,5 ml/min kg ± 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.

La unión a proteínas plasmáticas de la Amitriptilina es del 94,8 % ± 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%.

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Amitriptilina:
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, hámsteres, 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.

Medazepam:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, y genotoxicidad.

No hay estudios disponibles sobre el potencial carcinogénico de medazepam en animales.

No hay datos disponibles de los efectos de medazepam sobre la reproducción y el desarrollo en animales.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

- lactosa monohidrato,
- estearato magnésico,
- talco

Cubierta de la cápsula:

- Nobritol 12,5 mg/5 mg cápsulas duras

  - amarillo anaranjado S (E-110)
  - indigotina (E-132),
  - dióxido de titanio (E-171),
  - gelatina,
  - eritrosina (E-127),
  - amarillo de quinoleína (E-104).

- Nobritol Forte 25 mg/10 mg cápsulas duras

  - amarillo anaranjado S (E-110)
  - indigotina (E-132),
  - dióxido de titanio (E-171),
  - gelatina,
  - eritrosina (E-127),
  - oxido de hierro amarillo (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/Al conteniendo 60 cápsulas duras.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nobritol: 48.887

Nobritol Forte: 48.888

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

Fecha de la primera autorización:

Nobritol 12,5 mg/5 mg cápsulas duras: 01/02/1970
Nobritol Forte 25 mg/10 mg cápsulas duras: 01/02/1970

Fecha de la última renovación:

Nobritol 12,5 mg/5 mg cápsulas duras: 01/02/2005
Nobritol Forte 25 mg/10 mg cápsulas duras: 01/02/2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios