

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sintonal 0,25 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 0,25 mg de brotizolam.

Excipiente(s) con efecto conocido: cada comprimido contiene 82,75 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, ligeramente biconvexos, con bordes biselados y de color blanco o casi blanco. Una cara está marcada con los códigos 13A y 13A separados por una ranura de división, y la otra cara está marcada con el símbolo de la compañía. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Insomnio que requiere intervención farmacológica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Se recomiendan las siguientes dosificaciones:

Adultos: 0,25 mg

El tratamiento debe iniciarse con la dosis recomendada más baja. La dosis recomendada de 0,25 mg no se debe exceder debido al riesgo elevado de efectos secundarios inaceptables del sistema nervioso central.

Poblaciones especiales

Debe considerarse la reducción de la dosis en los siguientes pacientes (ver sección 4.4):

- con trastornos de la función hepática (ver secciones 4.3 y 5.2)
- personas de edad avanzada: 0,125 mg-0,25 mg (ver sección 5.2)
- con insuficiencia respiratoria crónica con hipercapnia, debido al riesgo de depresión respiratoria, especialmente por la noche (ver sección 4.3)

En casos de trastornos de la función renal, los datos disponibles indican que no es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Forma de administración

Sintonal debe tomarse con el estómago vacío, con un poco de líquido, inmediatamente antes de acostarse. También puede dejarse disolver el comprimido debajo de la lengua.

Los pacientes deben disponer de un período de descanso o sueño de 6-7 horas después de la toma de Sintonal.

Duración del tratamiento

El tratamiento debe ser lo más corto posible. La duración de éste varía de unos días hasta un máximo de dos semanas. Se recomienda disminuir progresivamente la dosis y el proceso de disminución paulatina debe adaptarse individualmente (ver sección 4.4).

En ciertos casos puede ser necesaria una prolongación más allá del período de tratamiento máximo; si se da este caso, no debe llevarse a cabo sin una reevaluación del estado del paciente.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Hipersensibilidad a otras benzodiazepinas en general
- Debilidad muscular patológica (miastenia grave)
- Insuficiencia respiratoria grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática grave
- Las formas farmacéuticas disponibles son adecuadas solamente para adultos y no hay estudios en niños. Por lo tanto, Sintonal está contraindicado en niños.
- Enfermedad hereditaria rara que pueda ser incompatible con un excipiente del medicamento (ver sección 4.4)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso con opioides

El uso conjunto de benzodiazepinas con opioides puede producir sedación, depresión respiratoria, coma y muerte (ver sección 4.5), debiendo estar solo reservado a pacientes para los que no existen opciones adecuadas de tratamiento alternativo.

La posología y duración del tratamiento deben estar limitadas al mínimo requerido (ver sección 4.2). Es preciso controlar estrechamente a los pacientes para ver si se producen signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.

Condiciones psiquiátricas

No se recomienda la monoterapia con brotizolam en pacientes con enfermedades psicóticas. No debe utilizarse solo en pacientes que sufren de depresión o la ansiedad asociada con depresión, ya que en estos pacientes puede precipitarse una actitud suicida.

Durante el tratamiento con benzodiazepinas puede desenmascarse una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Se sabe que al utilizar benzodiazepinas pueden presentarse reacciones como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, enojos violentos, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos relacionados con el comportamiento. Si esto ocurriera, debe interrumpirse el tratamiento con este medicamento.

Es más probable que estas reacciones se presenten en pacientes de edad avanzada.

Pérdida de eficacia y fenómeno de rebote

Después del uso repetido durante varias semanas puede presentarse una pérdida de la eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiazepinas de acción corta.

Uno de los primeros síntomas del desarrollo de dependencia es la presentación del fenómeno de rebote, donde los síntomas que dan lugar a un tratamiento con una benzodiazepina reaparecen de forma potenciada al suprimir el fármaco. Puede ir acompañado por otras reacciones como cambios de humor, ansiedad e inquietud.

Al inicio del tratamiento, puede ser útil informar al paciente de que la duración del tratamiento será limitada y explicarle de forma precisa cómo se disminuirá la dosis progresivamente. Además es importante que el paciente conozca la posibilidad de que se presente un fenómeno de rebote, minimizando por tanto la ansiedad que generan estos síntomas si ocurrieran al interrumpir el tratamiento.

Dependencia

Se puede desarrollar una dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con historia de abuso de alcohol, medicamentos o drogas, casos en los que el brotizolam no debe usarse.

Una vez que se haya desarrollado una dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento se verá acompañada de síntomas de abstinencia. Estos síntomas de abstinencia son, por ejemplo dolores de cabeza, dolores musculares, ansiedad y tensión extremas, inquietud, confusión o irritabilidad. En casos graves pueden presentarse los síntomas de abstinencia siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido o contacto físico, alucinaciones o crisis epilépticas.

Debido a que el riesgo del fenómeno de abstinencia o rebote es mayor después de interrumpir bruscamente el tratamiento, se recomienda disminuir progresivamente la dosis.

En algunas indicaciones, en el caso de benzodiazepinas de corta acción, el fenómeno de abstinencia puede aparecer en el intervalo de dosificación, especialmente a dosis altas.

Uso con alcohol

Cuando el brotizolam se utiliza en combinación con alcohol, pueden aumentar la sedación, la fatiga y la alteración en la concentración (ver sección 4.5).

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada, que puede aparecer a dosis terapéuticas, siendo el riesgo mayor a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse a comportamientos inadecuados en el paciente. Esto ocurre con más frecuencia horas después de ingerir el producto. Por lo

tanto, para reducir el riesgo de su presentación, los pacientes deben ser advertidos para asegurarse que podrán dormir un tiempo suficiente y de forma ininterrumpida, generalmente 7-8 horas (ver sección 4.8).

Grupos específicos de pacientes

En pacientes de edad avanzada y con alteraciones en la función hepática, debe considerarse la reducción de la dosis. La misma precaución debe aplicarse en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica con hipercapnia, debido al riesgo de depresión respiratoria, especialmente por la noche.

Las benzodiazepinas no están indicadas en el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática grave ya que pueden producir encefalopatía (ver sección 4.3).

Sintonal contiene

Lactosa

Este medicamento contiene 82,75 mg de lactosa monohidrato por comprimido, que corresponde a la dosis máxima diaria recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

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

Población pediátrica

No se han realizado investigaciones en niños, por lo que no se les debe administrar este preparado.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La administración de brotizolam con otros fármacos depresores del sistema nervioso central, puede producir una potenciación de los efectos nerviosos centrales. Esta interacción potencial debe tenerse en cuenta con una variedad de medicamentos como los antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos, sedantes, antidepresivos, analgésicos opiáceos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos opiáceos, la potenciación de la euforia puede facilitar el desarrollo de dependencia psíquica.

El uso conjunto de benzodiazepinas con opioides puede incrementar el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte (ver sección 4.4).

Estudios in vitro han puesto de manifiesto que el CYP 3A4 juega un papel fundamental en el metabolismo hepático de brotizolam. En consecuencia, si se administra brotizolam con inductores (por ejemplo rifampicina) (posible falta de eficacia del brotizolam) o inhibidores del CYP 3A4 (por ejemplo ketoconazol) (posible aumento de toxicidad del brotizolam) debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco y la consecuente alteración de la actividad de brotizolam.

Cuando brotizolam se utiliza en combinación con alcohol, pueden aumentar la sedación, la fatiga y la alteración en la concentración (ver sección 5.2).

No se recomienda el consumo de alcohol al mismo tiempo que el tratamiento con brotizolam. Puede potenciarse el efecto sedante de brotizolam al combinarse con alcohol lo cual puede afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No hay datos disponibles sobre el uso de brotizolam en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. En consecuencia, no se recomienda utilizar brotizolam durante el embarazo y la lactancia.

Si el medicamento se prescribe a mujeres en edad fértil, éstas deben ser informadas de que contacten con su médico si están intentando quedarse embarazadas o creen que pudieran estarlo, en relación a la necesidad de interrumpir el tratamiento.

En estudios pre-clínicos, brotizolam no fue teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos o embriofetales a dosis tóxicas maternas altas (ver sección 5.3).

Hay evidencias que brotizolam y sus metabolitos atraviesan la barrera placentaria y se excretan en la leche de los animales lactantes.

Si se ha administrado brotizolam durante la última fase del embarazo o durante el parto, a pesar de no estar recomendado, pueden aparecer efectos como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada (Floppy Infant Síndrome) en el recién nacido, debido a la acción farmacológica del medicamento.

Además, en los niños de madres que tomaron benzodiazepinas crónicamente durante las últimas fases del embarazo puede haberse desarrollado una dependencia física y existe riesgo de desarrollar síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Fertilidad

No hay datos clínicos disponibles sobre fertilidad para brotizolam. Los estudios pre-clínicos realizados con brotizolam no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brotizolam induce el sueño. Puede alterar la capacidad de reacción, dificultar la concentración y producir amnesia, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. Así mismo, es posible que la somnolencia persista a la mañana siguiente de la administración del medicamento.

La alteración psicomotora puede aumentar el riesgo de caídas y de accidentes de tráfico. La ingestión simultánea de alcohol y/o fármacos depresores del sistema nervioso central pueden potenciar esta alteración. Si la duración del sueño es insuficiente, aumenta la posibilidad de una alteración en el estado de vigilancia.

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.

4.8. Reacciones adversas

Para determinar las frecuencias de los efectos adversos, se han agrupado datos de estudios en los que en conjunto, 2.603 adultos, entre voluntarios sanos y pacientes, han sido tratados con brotizolam entre 1 día y 26 semanas. Las frecuencias descritas a continuación se refieren a 1.259 voluntarios sanos y pacientes que recibían brotizolam a la dosis recomendada de 0,25 mg.

Las reacciones adversas han sido ordenadas según frecuencias utilizando la siguiente clasificación MedDRA: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La mayoría de las reacciones adversas que se han observado hasta el momento están relacionadas con la acción farmacológica del medicamento. Estos fenómenos se dan predominantemente al inicio de la terapia y habitualmente desaparecen con la administración continuada. El riesgo de dependencia al medicamento (por ejemplo, fenómeno de rebote, cambios en el estado de ánimo, ansiedad e inquietud) aumenta con la duración de la terapia con Sintonal, que no debe superar las dos semanas. En concreto, pueden aparecer las siguientes reacciones adversas:

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: agravación de una depresión preexistente (ver párrafo “Condiciones psiquiátricas”), pesadillas intensas³, cambios en el estado de ánimo¹, ansiedad¹, dependencia al medicamento¹, sensación de insensibilidad emocional¹, comportamiento inadecuado¹, agitación^{1,3}, alteración de la libido¹

Raros: inquietud³, confusión

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: somnolencia, dolor de cabeza

Poco frecuentes: mareo, sedación¹, ataxia¹, amnesia anterógrada¹, demencia^{1,2}, trastornos mentales^{1,2}, alteración de las habilidades psicomotoras^{1,2}

Raros: deterioro del estado de vigilancia

Trastornos oculares

Poco frecuentes: trastornos visuales (visión doble)¹

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: molestias gastrointestinales

Poco frecuentes: sequedad de boca¹

Trastornos hepato biliares

Poco frecuentes: trastornos hepáticos, incluyendo alteración de los indicadores de función hepática¹, ictericia¹

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: reacciones cutáneas¹

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: debilidad muscular¹

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: fatiga¹, irritabilidad^{1,3}, reacciones paradójicas¹ (especialmente en pacientes de edad avanzada), síntomas de abstinencia¹ o fenómeno de rebote¹ (ver sección 4.4)

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Poco frecuentes: accidentes de tráfico^{1,2}, caídas^{1,2}

¹ Estas reacciones adversas no se observaron entre los 1259 sujetos expuestos a 0,25 mg de Sintonal en los ensayos clínicos. Se les ha asignado la categoría de frecuencia “Poco frecuentes” puesto que es el peor valor de la estimación de las reacciones adversas.

² Efecto de clase de las benzodiazepinas.

³ Si aparecen estos efectos adversos debe interrumpirse la administración de Sintonal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debería ser potencialmente mortal a menos que se combine con otros depresores del sistema nervioso central (incluyendo alcohol).

En el tratamiento de la sobredosis de cualquier medicamento, debe tenerse en cuenta que pueden haberse tomado varios medicamentos.

Tras la sobredosis con benzodiazepinas orales debe inducirse el vómito (en una hora) si el paciente está consciente o realizar un lavado gástrico con protección de las vías aéreas si el paciente está inconsciente.

Si no hay mejora con el lavado gástrico, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción. Se prestará especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares en cuidados intensivos.

La sobredosis de benzodiazepinas se manifiesta generalmente con distintos grados de depresión del sistema nervioso central variando desde somnolencia a coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargia, y en casos más severos, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, coma en raras ocasiones y muerte muy raramente.

Se puede utilizar flumazenil como antídoto. Antes de usar flumazenil, debe consultarse su ficha técnica.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la benzodiazepina

Código ATC: N05CD09

Brotizolam es una hetrazepina que se fija específicamente y con alta afinidad a los receptores benzodiazepínicos T1 en el sistema nervioso central.

Acorta el período de inducción del sueño, reduce la frecuencia del despertar nocturno y prolonga el tiempo de sueño.

A las dosis recomendadas, se presentaron cambios en la evolución del sueño medida por la actividad electroencefalográfica en jóvenes: la duración media y porcentaje de la fase REM disminuyó durante las primeras 6 horas de sueño.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:

Tras la administración oral el brotizolam se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. Después de la ingestión oral de un comprimido que contiene 0,25 mg de brotizolam se alcanza una concentración media máxima en plasma de $5,5 \pm 0,7$ ng/mL al cabo de 45 ± 12 minutos. La absorción se lleva a cabo como un proceso de primer orden aparente con semividas de absorción de media $14,9 \pm 8,5$ minutos. La biodisponibilidad absoluta tras la administración oral es de aproximadamente el 70 %.

Distribución:

El brotizolam se liga a las proteínas plasmáticas humanas en un 89-95 % y tiene una semivida de distribución aparente que va de 7 a 26 minutos. Las áreas bajo las curvas de tiempo de las concentraciones plasmáticas (AUC) muestran valores entre $31,0 \pm 5,7$ ng h/mL y $56,6 \pm 21,3$ ng h/mL. El brotizolam se distribuye bien en el cuerpo humano con un volumen de distribución aparente medio de aproximadamente 0,66 L/kg. En animales, el brotizolam atraviesa la barrera placentaria y también se excreta por la leche materna.

Metabolismo:

El brotizolam se metaboliza en el hígado por la CYP3A4 a través de reacciones oxidativas, siendo la vía metabólica preferida la hidroxilación en diferentes lugares de la molécula de brotizolam, por ejemplo el grupo metilo y el anillo de diazepina. Todos los metabolitos hidroxilados están casi completamente conjugados a ácido glucurónico y/o ácido sulfúrico. Los metabolitos hidroxilados son menos activos que el compuesto original, y no se considera que contribuyan a los efectos clínicos.

Eliminación:

Aproximadamente dos terceras partes de la dosis oral de brotizolam se excretan por vía renal, el resto con las heces. Menos de un 1% de la dosis aparece en la orina en forma de compuesto original. La mayoría de los metabolitos del brotizolam, α -hidroxibrotizolam y 6-hidroxibrotizolam, se pueden detectar en orina a concentraciones del 27% y 7%, respectivamente.

También se pueden detectar en orina otros metabolitos altamente polares que probablemente tengan más de un grupo hidroxilo así como sustancias menos polares que el brotizolam.

La vida media de eliminación plasmática del brotizolam es corta y oscila entre 3 y 8 horas en sujetos sanos.

El brotizolam se ha clasificado como una benzodiazepina de acción corta. Los valores medios de aclaramiento oral aparente de brotizolam obtenidos tras una dosis oral de 0,25 mg van desde 128,36 hasta 188,37 mL/min. Las diferencias observadas se pueden atribuir a los métodos de determinación utilizados, por

ejemplo RIA y GLC. La administración diaria de 0,25 mg de brotizolam no dio lugar a acumulación ni a ninguna modificación de la farmacocinética del brotizolam en comparación con la administración en dosis única.

Grupos especiales de pacientes:

Personas de edad avanzada

Tras la administración oral de 0,25 mg, el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima en pacientes de edad avanzada (edad media de 82 años) es ligeramente superior que el observado en sujetos jóvenes (edad media de 23 años), esto es 1,7 h versus 1,1 h. La concentración máxima media en pacientes de edad avanzada tras la misma dosis oral es de aproximadamente 5,6 ng/mL y no muestra diferencias con la calculada en estudios con sujetos sanos jóvenes. La semivida de eliminación oral es significativamente más larga que la observada en voluntarios sanos (9,1 h versus 5,0 h, $P < 0,02$). La biodisponibilidad absoluta del brotizolam en pacientes de edad avanzada es de aproximadamente un 66 %. Tras la administración continuada de una dosis de 0,25 mg de brotizolam durante tres semanas, no se observaron ni acumulación ni una eliminación más rápida del medicamento. El brotizolam demuestra una farmacocinética lineal hasta una dosis de 1,5 mg.

Insuficiencia renal

La farmacocinética del brotizolam se mantiene básicamente invariable en pacientes con diferentes grados de fallo renal (aclaramiento de creatitina: < 15 ml/min, 15-45 ml/min y 45-80 ml/min). La semivida de eliminación media del plasma se determinó en 8,15 horas, 6,90 horas y 7,61 horas en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

Insuficiencia hepática

El tiempo máximo de absorción y la concentración máxima del brotizolam en pacientes con cirrosis hepática son similares a los observados en sujetos sanos. La unión a proteínas y el aclaramiento del brotizolam no unido son menores que los observados en sujetos sanos, mientras que el valor medio de las semividas de eliminación es de 12,8 horas (9,4-25 h).

Alcohol

El consumo simultáneo de alcohol causa una disminución significativa del aclaramiento del brotizolam (1,85 mL/min/kg versus 2,19 mL/min/kg), un aumento de las concentraciones plasmáticas máximas (5,3 ng/mL versus 4,3 ng/mL) y una semivida de eliminación terminal prolongada (5,2 h versus 4,4 h).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz

Carboximetilalmidón de sodio
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase de 20 comprimidos. Se compone de 2 plaquetas blíster de PVC/PVDC de 10 comprimidos cada una.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada envase de Sintonal va acompañado de un folleto de instrucciones para el paciente.

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

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Prat de la Riba, 50
08174 Sant Cugat del Vallès (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

58.229

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

Fecha de la primera autorización: 17 de octubre de 1.989
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

Sintonal 0,25 mg comprimidos, 20 comprimidos, PVP IVA: 2,97 €

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud.