

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tepazepan 50 mg/5 mg/5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 50 mg de sulpirida, 5 mg de diazepam y 5 mg de piridoxina hidrocloreto.

Excipientes con efecto conocido:

Cada capsula contiene 227 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas de gelatina dura.

Cápsulas de gelatina dura nº 2 cuerpo y tapa de color azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de trastornos depresivos que cursan con ansiedad generalizada.

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

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se debe 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 y tras sopesar la evolución del paciente.

La dosis debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo y se debe administrar la mínima dosis eficaz que sea posible.

Se debe controlar regularmente al paciente al inicio del tratamiento, con objeto de disminuir si se estima necesario la dosis o frecuencia de la administración y así prevenir una sobredosificación por acumulación.

Adultos

La dosis a administrar será de 1 a 3 cápsulas al día.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes deben recibir una dosis menor.

La dosis de inicio recomendada es de 1 cápsula 1 al día, aumentando luego gradualmente según necesidad y tolerancia.

Pacientes con insuficiencia respiratoria y pacientes debilitados

Los pacientes deben recibir una dosis menor.

En pacientes con insuficiencia respiratoria crónica se recomienda una dosis menor por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática de leve a moderada

La dosis de inicio recomendada es de 1 cápsula 1 al día, aumentando luego gradualmente según necesidad y tolerancia.

Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente al inicio del tratamiento para minimizar la dosis y/o la frecuencia de administración para prevenir una sobredosis por acumulación (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática grave

Los pacientes no se deben tratar.

Población pediátrica

No se dispone de datos. No se recomienda su uso en niños.

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes diagnosticados de feocromocitoma.
- Tumores prolactina-dependientes concomitantes, por ejemplo prolactinomas de la glándula pituitaria y cáncer de mama.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6. Embarazo y lactancia).
- Pacientes con prolongación del intervalo Q-T ($QTc > 440$ msg), por ejemplo síndrome de QT congénito, o aquellas situaciones clínicas que supongan un riesgo añadido, tales como bradicardia clínicamente relevante < 50 lpm).
- Tratamiento concomitante con levodopa o medicamentos antiparkinsonianos (incluyendo ropinirol) y neurolépticos.
- Antecedentes de arritmias sintomáticas.
- Tratamiento concomitante con medicamentos que puedan inducir Torsade de pointes como:
 - Agentes antiarrítmicos clase Ia, tales como quinidina, disopiramida.
 - Agentes antiarrítmicos clase III tales como amiodarona, sotalol.
 - Otras medicaciones tales como cisaprida, tioridazina, eritromicina, vincamina, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

- Tratamiento concomitante con cualquier medicamento capaz de prolongar el intervalo Q-T (ver sección 4.5. Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).
- Alteraciones electrolíticas, particularmente hipokaliemia o hipomagnesemia, anorexia, vómitos, diarrea o tratamiento concomitante con medicamentos capaces de desencadenar dichas alteraciones como diuréticos, anfotericina B, glucocorticoides, tetracosactida.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden provocar encefalopatía hepática.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Hipercapnia crónica grave.
- Ingesta de zumo de pomelo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia

El uso continuado de diazepam durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas.

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 y/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 (ver sección 4.8).

Al utilizar benzodiazepinas, los síntomas de retirada se pueden desarrollar al cambiar a una benzodiazepina con una semivida de eliminación considerablemente más corta.

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 de dicho tratamiento. 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 lo más corta posible (ver sección 4.2. Posología y forma de administración).

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

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento con benzodiazepinas 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, como el diazepam, 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

Se debe tener en cuenta que las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada incluso a dosis terapéuticas, y que el riesgo se eleva al aumentar la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento.

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 debe suspender el tratamiento.

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

Prolongación del intervalo QT

Sulpirida puede inducir la prolongación del intervalo QT (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Se sabe que este efecto puede potenciar el riesgo de arritmias ventriculares graves tal como torsade de pointes.

Antes de cualquier administración, y si es posible teniendo en cuenta la situación clínica del paciente, es recomendable monitorizar los factores que podrían favorecer la aparición de trastornos del ritmo, tales como por ejemplo:

- bradicardia menos de 55 bpm,
- desequilibrio electrolítico, en particular hipocalemia,
- prolongación congénita del intervalo QT,
- tratamiento concomitante con medicamentos que puedan producir bradicardia (< 55bpm), hipocalemia, disminución de la conducción intracardiaca, o prolongación del intervalo QT (ver sección 4.5 Interacciones).

Accidente cerebrovascular

En ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo realizados en pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con ciertos medicamentos antipsicóticos atípicos, se ha observado que se triplica el riesgo de eventos cerebrovasculares. No se conoce el mecanismo del incremento de este riesgo. No se puede excluir el aumento del riesgo con otros medicamentos antipsicóticos o en otro tipo de pacientes. Se debe usar sulpirida con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

Al igual que ocurre con otros neurolépticos, se puede producir el síndrome neuroléptico maligno, que es una complicación potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular y disfunción

autonómica. En caso de hipertermia de origen no diagnosticado, se debe suspender el tratamiento con sulpirida.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada con demencia. Incremento de la mortalidad

Datos procedentes de dos estudios observacionales muestran que los pacientes de edad avanzada con demencia tratados con medicamentos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte en comparación con pacientes no tratados. No hay datos suficientes para dar una estimación firme de la magnitud de este riesgo y la causa del incremento del riesgo es desconocida. Este medicamento no está autorizada para el tratamiento de la demencia relacionado con trastornos del comportamiento.

Insuficiencia hepática grave

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática grave, por el riesgo asociado de encefalopatía.

Pacientes en tratamiento con antiepilépticos

En pacientes epilépticos que reciban tratamiento de larga duración con diazepam (o cualquier otra benzodiazepina), no se recomienda el uso del antagonista de las benzodiazepinas (flumazenilo), ya que la supresión brusca del efecto protector de un agonista benzodiazepínico puede dar lugar a convulsiones en los pacientes epilépticos, a pesar de que dicho antagonista ejerce intrínsecamente un ligero efecto anticonvulsivante.

Pacientes con Parkinson

Se debe tener en cuenta que los pacientes con Parkinson puede presentar un empeoramiento de la enfermedad si se administra sulpirida al igual que otros agentes antidopaminérgicos de forma concomitante. Solo se debe utilizar si el tratamiento neuroléptico fuera imprescindible (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Tromboembolismo venoso (TEV)

Se han notificado casos de tromboembolismo venoso (TEV) con medicamentos antipsicóticos. Dado, que los pacientes, tratados con medicamentos antipsicóticos presentan frecuentemente factores de riesgo para el TEV, se deben identificar estos factores antes y durante el tratamiento con sulpirida y adoptar medidas preventivas.

Precauciones

Al notificarse casos de hiperglucemia en pacientes tratados con agentes antipsicóticos atípicos, los pacientes con diabetes mellitus diagnosticada o con factores de riesgo de padecer diabetes que han empezado el tratamiento con sulpirida, deben seguir una apropiada monitorización de la glucemia.

Los neurolépticos incluidos este medicamento pueden disminuir el umbral convulsivo. Así los pacientes epilépticos o con antecedentes de crisis convulsivas pueden requerir estrecha vigilancia durante el tratamiento con este medicamento.

Este medicamento al igual que otros neurolépticos se debe usar con precaución en pacientes de edad avanzada ya que puede haber mayor riesgo de presentar hipotensión ortostática, sedación y trastornos extrapiramidales como disquinesia tardía. Se recomienda observación durante el tratamiento para detectar

signos precoces y la reducción o interrupción del mismo para evitar una manifestación más grave del síntoma. Asimismo es recomendable el control de la función cardíaca. Los pacientes de edad avanzada podrían necesitar una menor dosis de inicio y un ajuste gradual de la misma (Ver sección 4.2 Posología y forma de administración).

Se han notificado casos de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con el uso de antipsicóticos, incluido sulpirida. Infecciones o fiebre de origen desconocido, pueden ser evidencia de discrasia sanguínea (ver sección 4.8 Reacciones adversas) y requieren una inmediata investigación hematológica.

- Sulpirida tiene un efecto anticolinérgico y, por lo tanto, se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de glaucoma, íleo, estenosis congénita digestiva, retención urinaria o hiperplasia de la próstata.
- Sulpirida se debe usar con precaución en pacientes hipertensivos, especialmente en la población de edad avanzada, debido al riesgo de crisis hipertensiva

Riesgo de uso concomitante con opioides

El uso concomitante de este medicamento 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 con opioides se reserva a pacientes para los cuales no hay tratamientos alternativos posibles. Si se decide prescribir este medicamento concomitantemente con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver sección Posología y forma de administración 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 (ver sección 4.5).

Las benzodiazepinas se deben utilizar con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas y/o alcohol.

Advertencias sobre excipientes:

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones no recomendadas

- Alcohol: el alcohol puede potenciar los efectos sedantes de los neurolépticos. Se debe evitar el consumo de bebidas alcohólicas y medicamentos que contengan alcohol.
- Combinación con medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT o inducir torsade de pointes (ver sección 4.4. Advertencias).
- Medicamentos que inducen bradicardia tales como beta bloqueantes, antagonistas del calcio inductores de bradicardia tales como diltiazem, verapamilo, clonidina, guanfacina; digitálicos.
- Medicamentos que inducen hipokaliemia: diuréticos hipokaliémicos, laxantes estimulantes, anfotericina B i.v., glucocorticoides, tetracosactida. La hipokaliemia debe ser corregida.
- Medicamentos como pimozida, sultoprida, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepresivos imipramínicos, litio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.
- Medicamentos de piridoxina con L-Dopa, barbitúricos y fenitoína.
- Agentes antiarrítmicos clase Ib (fenitoína). La eliminación metabólica de la fenitoína se ve también afectada si se administra conjuntamente con diazepam. Las variaciones en este caso son imprevisibles ya que las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con

signos de toxicidad, o bien pueden disminuir o quedarse estables. Una administración conjunta requiere una vigilancia de las mismas.

- Cisaprida, como otros fármacos que actúan sobre las isoenzimas del citocromo P-450: produce un aumento transitorio del efecto sedante del diazepam, al igual que aumenta el riesgo de somnolencia.
- Opioides: el uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo del SNC aditivo. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitada (ver la sección 4.4).

Asociaciones a tener en cuenta

- Sales de litio: la administración conjunta de sulpirida con sales de litio puede dar lugar a la aparición de síntomas extrapiramidales.
- Sucralfato: la administración conjunta de sulpirida con sucralfato puede reducir los niveles plasmáticos de sulpirida, pudiendo ocasionar una disminución o pérdida de la actividad terapéutica.
- Antiácidos: la administración conjunta de sulpirida con antiácidos que contengan sales de magnesio o aluminio puede provocar una disminución de los niveles plasmáticos de sulpirida, pudiendo llevar a una reducción o pérdida de la actividad terapéutica. Por ello, sulpirida se debe administrar al menos dos horas antes de los antiácidos.
- Agentes antihipertensivos: La administración conjunta de sulpirida puede aumentar el efecto antihipertensivo e incrementar la aparición de hipotensión postural (efecto aditivo).
- Combinación con depresores del SNC: Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.
- Analgésicos narcóticos: 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.
- Compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (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.
- Existen indicios de que estos compuestos modifican la farmacocinética del diazepam y pueden ocasionar una sedación más intensa y duradera. Por el momento, se sabe que esta reacción ocurre con la cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina y omeprazol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Si el producto se prescribe a una mujer que se pueda quedar embarazada durante el tratamiento, se le debe recomendar 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.

Embarazo

Los estudios animales son insuficientes con respecto a los posibles efectos de la exposición a sulpirida durante el embarazo.

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.

Se han detectado cantidades mínimas de sulpirida en la leche materna. Las concentraciones máximas observadas tras una dosis de 50 mg son de 135 µg/l. Los estudios realizados en animales han indicado que

se pueden producir alteraciones en los sistemas dopaminérgicos centrales después de la exposición a fármacos antipsicóticos a través de la leche materna.

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

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en severidad y duración después del parto, por lo que se aconseja un cuidadoso control. Se han notificado casos de agitación, hipotonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria y trastornos alimenticios.

Lactancia

Debido a que las benzodiazepinas y sulpirida se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Tepazepan, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, 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.

4.8 Reacciones adversas

Se han observado los siguientes efectos adversos, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como: 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) incluyendo notificaciones aisladas.

Sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia	
		Diazepam	Sulpirida
Trastornos del sistema nervioso	Sedación y somnolencia		Frecuentes
	Trastorno extrapiramidal relacionado con la dosis como acatisia, parkinsonismo ¹ , temblor		Frecuentes
	Distonía, hipertonía, discinesia		Poco frecuentes
	Crisis oclógira		Raras
	Convulsiones, síndrome neuroléptico maligno ² ,		No conocida

Sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia	
		Diazepam	Sulpirida
	hipoquinesia, discinesia tardía ³		
	Alerta disminuida, cefalea, mareo, coordinación anormal, ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, amnesia anterógrada ⁴	No conocida	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		Frecuentes
	Intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta ⁵ Libido disminuida	No conocida	
	Trastorno del sueño, depresión ⁶ , dependencia ⁷	No conocida	
	Estado confusional	No conocida	No conocida
Trastornos cardiacos	Insuficiencia cardíaca, incluido parada cardíaca	Muy raras	
	Fibrilación ventricular, arritmia ventricular, taquicardia ventricular		Raras
	Intervalo QT de electrocardiografía prolongado, torsade de pointes, paro cardíaco, muerte súbita		No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia		Poco frecuentes
	Neutropenia, agranulocitosis		No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica: urticaria, disnea, hipotensión y shock anafiláctico		No conocida
Trastornos endocrinos	Hiperprolactinemia		Frecuentes
Trastornos oculares	Visión borrosa, diplopía	No conocida	

Sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia	
		Diazepam	Sulpirida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	No conocida	
Trastornos vasculares	Hipotensión ortostática	No conocida	Poco frecuentes
	Depresión circulatoria	No conocida	
	Tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, a veces mortal, y trombosis venosa profunda, presión arterial aumentada		No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Depresión respiratoria, insuficiencia respiratoria	No conocida	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	No conocida	Frecuentes
	Hipersecreción salival	No conocida	Poco frecuentes
	Náuseas, boca seca	No conocida	
Trastornos hepato biliares	Enzima hepática aumentada		Frecuentes
	Ictericia	Muy raras	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Rash máculo-papular		Frecuentes
	Urticaria, rash, prurito, rash eritematoso	No conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Tortícolis, trismus		No conocida
	Fatiga y debilidad muscular	Frecuentes	
Trastornos renales y urinarios	Incontinencia, retención urinaria	No conocida	
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Síndrome de abstinencia neonatal de fármacos, síntomas extrapiramidales		No conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de pecho, galactorrea		Frecuentes
	Aumento del pecho, orgasmo anormal, disfunción eréctil, amenorrea		Poco frecuentes
	Ginecomastia		No conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Aumento de peso		Frecuentes
Exploraciones complementarias	Transaminasa elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada	Muy raras	

Sistema de clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia	
		Diazepam	Sulpirida
	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre		No conocida

¹ Se suelen producir al inicio del tratamiento.

² El síndrome neuroléptico maligno es una complicación potencialmente mortal.

³ Discinesia tardía: caracterizada por movimientos rítmicos e involuntarios principalmente de la lengua y/o cara, tal y como ha sido notificado con todos los neurolépticos, después de la administración de un neuroléptico durante más de 3 meses. La medicación antiparkinsoniana es ineficaz o puede agravar los síntomas.

⁴ Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas.

⁵ Reacciones psiquiátricas y paradójicas: pueden ser graves y aparecen más frecuentemente en niños y pacientes de edad avanzada.

⁶ La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

⁷ La administración del medicamento (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 especiales de empleo). 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: www.notificaram.es

4.9 Sobredosis

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo.

Ocasionalmente se produce coma, hipotensión y depresión respiratoria pero estas reacciones son raramente de naturaleza grave si la sobredosis se debe únicamente a la benzodiazepina, y no esté asociada a la administración de otros medicamentos. Si se produce coma, normalmente dura solo unas horas pero se puede prolonga y hacer cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.

Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como p.ej. el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible

mantener las vías respiratorias abiertas en pacientes somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.

Si la depresión del SNC es grave se deberá considerar la utilización de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Éste solo se debe administrar bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por tanto los pacientes a los que se les administra flumazenil deben ser monitorizados tras la desaparición de sus efectos. Flumazenil se debe utilizar con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. antidepresivos tricíclicos). Consulte la ficha técnica de flumazenil para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

La experiencia con sulpirida en sobredosis es limitada.

En caso de sobredosis, pueden aparecer manifestaciones de tipo discinético, tales como tortícolis espasmódica, protrusión de la lengua y trismus. Algunos pacientes pueden desarrollar manifestaciones parkinsonianas con riesgo vital y coma.

Sulpirida es parcialmente eliminado por hemodiálisis.

No hay antídoto específico para sulpirida. El tratamiento es solo sintomático. Sin embargo, se deben instaurar medidas de apoyo apropiadas, estrecha supervisión de las funciones vitales y se recomienda monitorización de la función cardíaca (riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias ventriculares subsiguientes) hasta que el paciente se recupere.

En caso de síntomas extrapiramidales graves, se debe administrar anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicolépticos, código ATC: N05

Tepazepam es una combinación a dosis fija de dos psicofármacos sulpirida y diazepam, y dosis fisiológicas de piridoxina.

Sulpirida

Es un neuroléptico que interfiere en las transmisiones nerviosas dopaminérgicas del cerebro y a las dosis propuestas ejerce una acción activadora simulando un efecto dopamimético.

Diazepam

Diazepam es un tranquilizante benzodiazepínico con efectos ansiolíticos, sedantes, miorelajantes y anticonvulsivantes. Puede provocar amnesia anterógrada incluso a dosis terapéuticas. Su acción se aumenta por generación de metabolitos activos (principalmente desmetildiazepam). Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por una mejora de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se potencia mediante una modulación alostérica positiva que da como resultado un aumento de la acción del GABA liberado sobre el flujo de iones de cloruro transmembrana postsináptico.

Piridoxina

La piridoxina está implicada en la conversión del triptófano a ácido nicotínico o a serotonina, en la degradación de glucógeno a glucosa-1-fosfato, en la conversión de oxalato a glicina, y en la síntesis del grupo hemo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Sulpirida

Absorción

Sulpirida se absorbe por vía oral en 4,5 h. El pico plasmático tras administración de una dosis oral de 50 mg es de 0,25 mg/l. La biodisponibilidad de las formas orales es baja (25-35%), presenta variación entre 12 de 14 sujetos y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

Distribución

Se distribuye rápidamente por los tejidos, principalmente hígado y riñón, en cerebro la difusión es débil y en hipófisis es donde se localiza más intensamente. Se fija a las proteínas en un porcentaje inferior a 40% y el coeficiente de distribución entre eritrocitos y plasma es 1.

Pasa a la leche materna en una proporción de 1/1000 de la dosis diaria. Las medidas efectuadas en experimentación animal con sulpirida marcada demuestra que atraviesa la barrera placentaria, de forma débil.

Metabolismo y eliminación

Sulpirida se metaboliza poco en el hombre, un 92% de la dosis administrada por vía intramuscular se encuentra en orina en forma no modificada. La semivida de eliminación plasmática es de 7 horas, el volumen de distribución en equilibrio es de 0,94 l/kg. El aclaramiento total es de 126 ml/min. Se elimina por vía renal por filtración glomerular. El aclaramiento renal es a menudo igual al aclaramiento total.

Diazepam

Absorción

Diazepam se absorbe rápidamente. La T_{max} es de 0,5-1,5 horas. La biodisponibilidad es elevada entre 80-100%.

Distribución

Tras administración intravenosa el descenso de las tasas plasmáticas se efectúa en dos fases: una fase de distribución rápida (30 a 60 minutos) donde las concentraciones alcanzan valores iguales a los obtenidos tras administración oral, siguiendo luego una fase de eliminación más lenta. El volumen de distribución varía entre 1-2 l/kg. El aclaramiento total plasmático calculado tras administración i.v. es de 30 ml/min con tendencia a disminuir tras administraciones múltiples. La unión a proteínas es importante 95-98%. La semivida de eliminación plasmática oscila entre 32-47 horas. El estado de equilibrio de las concentraciones plasmáticas se alcanza como mínimo en una semana. No se puede establecer una relación concentraciónefecto debido a la intensidad de su metabolismo y al desarrollo de una tolerancia. Atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y pasa a la leche materna.

Metabolismo y eliminación

El hígado tiene un papel destacado en el metabolismo de diazepam, lo que explica el porcentaje inapreciables (<0,1%) de producto no modificado hallado en orina. El metabolito principal de diazepam es el desmetildiazepam igualmente activo y con una vida media más larga que diazepam (30-150 h). La

hidroxilación de esta molécula origina otro metabolito activo el oxazepam. La inactivación se hace por glucuroconjugación, originando dos sustancias hidrosolubles que se eliminan por la orina.

Farmacocinética en situaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Por descenso de las proteínas plasmáticas con la edad, la fracción libre de diazepam se encuentra elevada en comparación con pacientes más jóvenes. La edad afecta al metabolismo disminuyéndolo, así como se observa también disminución en aclaramiento del fármaco libre. Esto genera un aumento en la semivida de eliminación de 2-4 veces (más fuertemente observado en los hombres que en las mujeres). Por lo tanto, el grado de acumulación de diazepam libre en personas de edad avanzada durante la dosificación múltiple será mayor en adultos más jóvenes (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

La biodisponibilidad de diazepam y su principal metabolito desmetil-diazepam está alterada en la insuficiencia hepática. Estos cambios se deben principalmente a la alteración del metabolismo hepático; junto con los cambios de la unión a proteínas plasmáticas.

En la hepatitis viral aguda, la semivida del diazepam se incrementa aproximadamente 2 veces, pero regresa lentamente a la normalidad en la recuperación. En pacientes con cirrosis alcohólica, se observa un aumento más marcado (de 2 a 5 veces) en la semivida de eliminación. El aclaramiento reducido de diazepam y desmetil-diazepam conduce a su acumulación aumentada a largo plazo y aumento de los efectos farmacológicos (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

En la insuficiencia renal crónica, la eliminación de diazepam, según lo indicado por el aclaramiento del fármaco no unido, fue similar a la de los voluntarios sanos; por lo tanto, las concentraciones en el estado estacionario de diazepam no unido a cualquier dosis diaria no deben ser de media diferentes entre pacientes con insuficiencia renal e individuos sanos. Debido a los cambios en la unión a proteínas plasmáticas y la distribución tisular de diazepam, su semivida de eliminación se acortó en enfermedad renal desde (media \pm D.E.) 92 ± 23 horas en el control hasta 37 ± 7 horas en sujetos con insuficiencia renal.

Embarazo y lactancia

Diazepam y desmetildiazepam atraviesan fácilmente la barrera placentaria. El feto también puede llevar a cabo la N-desmetilación de diazepam. El tratamiento a largo plazo conduce a la acumulación de ambos compuestos en el feto con altos niveles en el corazón, los pulmones y el cerebro del feto.

La unión a proteínas plasmáticas de diazepam disminuye durante el embarazo, particularmente durante el último trimestre, en parte debido a la disminución de la concentración de albúmina sérica. Tras la administración en dosis única se pueden aumentar los efectos farmacológicos (ver sección 4.6).

Los recién nacidos a término y los prematuros metabolizan el diazepam más lentamente que los lactantes mayores (> 5 meses) y los adultos, lo que conduce a una semivida prolongada (mucho más pronunciada en prematuros).

Diazepam y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Las concentraciones de diazepam en la leche son solo del 10% de las concentraciones en la sangre materna. Normalizado para el peso corporal, aproximadamente el 5% de la dosis de la madre llega al bebé. Después de múltiples administraciones con dosis diarias de más de 10 mg, las cantidades transferidas pueden ser lo suficientemente grandes como para mostrar los efectos en el bebé (ver sección 4.6).

Piridoxina

Absorción

Piridoxina se absorbe bien en el yeyuno. Esta absorción se realiza en forma de difusión simple de la forma no fosforilada.

Distribución

Se distribuye rápidamente por todos los tejidos, acumulándose en el hígado y, sobre todo, en el músculo, bajo la forma de fosfato de piridoxal, que se convierte a fosfato de piridoxamina. En el músculo se une a glucógeno fosforilasa pero, como el músculo no tiene capacidad de oxidar la piridoxina, el fosfato de piridoxal que actúa a este nivel ha de proceder siempre del hígado.

Metabolismo y eliminación

Su metabolismo es muy complejo. Su eliminación se lleva a cabo, principalmente, por vía renal, bajo una gran diversidad de metabolitos, el principal de los cuales es el ácido 4-piridóxico inactivo.

La administración de vitamina B₆ incrementa la metabolización periférica de L-dopa, reduciendo su actividad, aunque este efecto no tiene lugar si la L-dopa se administra con inhibidores de la dopa descarboxilasa.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Diazepam

Carcinogenicidad

En varias especies de roedores se ha estudiado el potencial carcinogénico de la administración de diazepam por vía oral. No se observó un aumento en la incidencia de tumores en ratones, ratas, hámsteres y jerbos hembras. Sin embargo se ha observado un aumento en la incidencia de tumores hepatocelulares en los ratones machos.

Mutagenicidad

Los resultados provenientes de varios estudios han mostrado que hay poca evidencia de que exista potencial mutagénico a altas concentraciones las cuales fueron, sin embargo, muy superiores a las dosis terapéuticas en humanos.

Alteración de la fertilidad

Varios estudios sobre la reproducción en ratas han mostrado una disminución en el número de embarazos y en el número de crías vivas tras la administración de dosis orales de 100 mg/kg/día antes y durante todos los períodos de apareamiento, gestación y lactancia.

Teratogenicidad

Se ha determinado que diazepam es teratogénico en ratones a dosis de 45-50 mg/kg, 100 mg/kg, y 140 mg/kg/día así como en hamsters a 280 mg/kg. Por el contrario, este medicamento demostró no ser teratogénico a dosis de 80 y 300 mg/kg/día en ratas y de 20 y 50 mg/kg/día en conejos (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).

Sulpirida

Estudios experimentales en animales no mostraron directa ni indirectamente evidencia de efectos teratógenos sobre el desarrollo embrionario, parto o desarrollo post-natal.

Se ha observado una disminución de la fertilidad relacionada con los efectos farmacológicos del fármaco (efecto mediado por prolactina) en animales tratados con sulpirida. Este efecto es reversible tras interrumpir el tratamiento.

Piridoxina

Los efectos registrados en ratas y perros tras la administración repetida por vía oral, subcutánea o intravenosa de piridoxina a dosis de 40 veces la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/m² fueron principalmente de índole neurológica en forma de ataxia, debilidad muscular, falta de coordinación, hipotonía extremidades anteriores flexionadas y anomalías propioceptivas. Estos efectos fueron acompañados de lesiones en el sistema nervioso (pérdida de mielina y axones en el funículo dorsal y en las raíces dorsales posteriores y lesiones degenerativas en los funículos dorsales, en la fibra nerviosa trigeminal y en los tractos espinales de los nervios trigeminales).

No se han realizado estudios de genotoxicidad ni de carcinogenicidad con piridoxina.

No se han realizado estudios de fertilidad en animales con piridoxina. La piridoxina no ha demostrado signos de toxicidad reproductiva en los estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas a dosis de hasta 200 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa
Talco
Estearato de magnesio

Componentes de la cápsula:

Indigotina (E-132)
Dióxido de titanio (E-171)
Gelatina
Tinta (laca shellac, lecitina de soja, dimeticona y óxido de hierro negro (E-172))

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC. Envases de 30 comprimidos.

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

51.519

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

Fecha de la primera autorización: 26/07/1973

Fecha de la última renovación: 26/01/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2025