

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

PACIUM 5 mg/10 mg cápsulas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 5 mg de diazepam y 10 mg de piridoxina clorhidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula.

Cápsulas de gelatina dura bicolor azul-blanco..

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

PACIUM está indicado en la supresión de los síntomas de la ansiedad, insomnio, agitación y tensión psíquica debidos a estados psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios.

Se debe remarcar que las benzodiazepinas (diazepam) sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

En pacientes con privación alcohólica, puede ser útil para el alivio sintomático de la agitación aguda, el temblor y las alucinaciones.

PACIUM también está indicado en espasticidad originada por afecciones de las interneuronas espinales y supraespinales, tales como parálisis cerebral y paraplejia, así como atetosis y el síndrome de rigidez generalizada.

Como coadyuvante PACIUM está indicado en el alivio del dolor músculo-esquelético debido a espasmos o patología local (inflamación de músculos o articulaciones, secundario a traumas, etc.) y en trastornos convulsivos.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

La dosis de PACIUM debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo y debe administrarse la dosis más baja posible sin exceder la dosis máxima. La duración del tratamiento debe ser la más corta posible.

Adultos:

-Ansiedad

La dosis habitual es de 5 a 10 mg de diazepam (1 ó 2 cápsulas), de 1 a 4 veces al día dependiendo de la severidad de los síntomas.

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; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

-Insomnio

En el caso de insomnio asociado a la ansiedad la dosis es de 5 a 10 mg de diazepam (1 ó 2 cápsulas), antes de acostarse. De forma general la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

-Síndrome de privación alcohólica

10 mg de diazepam (2 cápsulas) 3-4 veces al día durante las primeras 24 horas, reduciendo a 5 mg de diazepam (1 cápsula) 3-4 veces al día, según necesidad.

-Trastornos convulsivos y espasticidad cerebral

Se utiliza como coadyuvante a la dosis de 5 a 10 mg de diazepam (1 ó 2 cápsulas), 3-4 veces al día.

-Alivio del espasmo músculo-esquelético

Se utiliza como coadyuvante a la dosis de 5 a 10 mg de diazepam (1 ó 2 cápsulas), 1-4 veces al día.

Pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados:

La dosis es de 5 mg de diazepam (1 cápsula), 1 ó 2 veces al día aumentando gradualmente, según necesidad y tolerancia.

Pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

Se observará una especial atención al individualizar la dosis.

Se requiere controlar regularmente al paciente con objeto de disminuir – si se estima necesario- la dosis o frecuencia de la administración y así prevenir una sobredosificación por acumulación.

4.3. Contraindicaciones

-Hipersensibilidad al principio activo diazepam, a las benzodiazepinas en general o alguno de los excipientes de este medicamento (ver sección 6.1).

- Dependencias de otras sustancias incluido el alcohol. Una excepción a esto último lo constituye el tratamiento de las reacciones agudas de abstinición.

-Miastenia grave

-Insuficiencia respiratoria grave.

-Síndrome de apnea del sueño.

-Insuficiencia hepática grave.

-Glaucoma de ángulo cerrado.

-Hipercapnia crónica grave.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia

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

Dependencia

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

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

-Insomnio de rebote y ansiedad

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas- aunque más acentuados -que dieron lugar a la instauración del mismo.

Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

-Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver sección 4.2. Posología) pero no debe exceder las 4 semanas para el insomnio y las 8 a 12 semanas para la ansiedad, 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.

Se debe advertir al paciente que durante el tratamiento no es conveniente 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 deben 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, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento.

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

-Grupos especiales de pacientes

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

A tener en cuenta: combinación con depresores del SNC.

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

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

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

Los antiácidos pueden retrasar la absorción de diazepam pero no la disminuyen.

La isoniazida puede inhibir la eliminación de diazepam produciendo un aumento de las concentraciones plasmáticas.

La rifampicina puede potenciar la eliminación de diazepam produciendo una disminución de las concentraciones plasmáticas.

La premedicación con diazepam puede disminuir la dosis necesaria de un derivado del fentanilo para inducir anestesia y disminuir el tiempo de pérdida de consciencia con la dosis de inducción.

La cisaprida produce un aumento transitorio del efecto sedativo del diazepam, al igual que la cimetidina, lo que aumenta el riesgo de somnolencia.

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 tasas 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.

Por un mecanismo no bien dilucidado, las benzodiazepinas pueden disminuir el efecto terapéutico de la levodopa. Por otra parte la piridoxina es un cofactor indispensable y favorecedor de la conversión periférica de la levodopa a dopamina, por lo que disminuye la disponibilidad de levodopa inalterada para su paso a través de la barrera hematoencefálica y su transformación a dopamina en el sistema nervioso central. Esta posibilidad de interacciones desfavorables debe ser tenida en cuenta si se plantea el tratamiento conjunto

con PACIUM de pacientes afectados de enfermedad de Parkinson en tratamiento específico con levodopa, ya que puede producirse una disminución de su efectividad.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si el medicamento 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 medicamento 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 último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

PACIUM, 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

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

La piridoxina administrada en grandes dosis durante períodos de tiempo prolongados puede dar lugar a la aparición de neuropatía periférica. Teniendo en cuenta la dosis de piridoxina contenida en la especialidad PACIUM y las pautas de uso recomendadas, es altamente improbable la observación de este tipo de efecto adverso en pacientes tratados con el medicamento.

-Amnesia

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

-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 graves y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

-Dependencia

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). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

Notificación de efectos adversos

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, Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

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 medicamentos.

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, debe administrarse carbón activado para disminuir la absorción. Debe prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La sobredosis 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

Diazepam: Grupo farmacoterapéutico, código ATC: N05BA Ansiolíticos: Benzodiazepinas.

Piridoxina: Grupo farmacoterapéutico, código ATC: A11HA .

El diazepam es una benzodiazepina de acción prolongada con actividad ansiolítica, hipno-sedante, antiepiléptica y relajante muscular. El lugar exacto y el modo de acción farmacológica del diazepam no han sido totalmente establecidos, aunque sus efectos parecen estar claramente relacionados con su actividad agonista del neurotransmisor inhibidor GABA (ácido gammaaminobutírico) en ciertas áreas del sistema nervioso central. Dichas áreas presentan lugares de fijación específicos para benzodiazepinas, cuya afinidad por esta clase de fármacos se ve favorecida por la presencia de GABA, ya que parece tratarse de estructuras macromoleculares que incluyen a la vez receptores gaba-érgicos y benzodiazepínicos. Estas estructuras presentan también canales iónicos específicos para el cloro, cuya implicación en las distintas acciones farmacológicas atribuidas a las benzodiazepinas no ha sido claramente dilucidado. Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura de los canales de cloro, probablemente porque potencian la unión del GABA a su receptor o porque facilitan la unión de los receptores del GABA a los canales de cloruro.

La piridoxina es un co-factor esencial en la síntesis de dicho neurotransmisor, por lo que puede potenciar la actividad farmacológica del diazepam.

El efecto ansiolítico, hipno-sedante es debido a que la estimulación de los receptores aumenta la inhibición y bloquea la excitación cortical y límbica después de estimular la formación reticular del tallo cerebral.

Las benzodiazepinas parecen actuar por potenciación de la inhibición pre-sináptica. Suprimen la propagación de la actividad convulsiva producida por focos epileptógenos en la corteza, tálamo y estructuras límbicas, pero no eliminan la descarga anormal del foco.

No está totalmente establecido el mecanismo de acción exacto de las benzodiazepinas pero se cree que las benzodiazepinas producen relajación del músculo esquelético principalmente por inhibición de las vías espinales. Las benzodiazepinas pueden deprimir directamente los nervios motores y la función muscular.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las benzodiazepinas en general poseen una buena absorción gastrointestinal, normalmente entre 1 y 2 horas.

El diazepam se absorbe de forma prácticamente completa alcanzando su máxima concentración plasmática de 30 a 90 minutos después de su administración por vía oral.

Distribución

Por poseer una gran liposolubilidad cruza inmediatamente la barrera hematoencefálica, lo que le confiere un rápido inicio de acción a nivel cerebral y, en contrapartida, una rápida redistribución a nivel de tejido graso periférico. Las benzodiazepinas y sus metabolitos atraviesan la placenta, se distribuyen en la leche materna y circulan unidos en gran proporción a proteínas plasmáticas. Se ha descrito una cinética bifásica para el diazepam, ya que presenta una rápida distribución inicial, ya mencionada, seguida de una prolongada fase de eliminación terminal de 24-48 horas.

Eliminación

El medicamento se metaboliza rápidamente en el hígado. Su metabolito principal farmacológicamente activo es el desmetildiazepam, que se obtiene a nivel hepático por descarboxilación. Este metabolito posee un $t_{1/2}$ de 2 a 5 días, superior al del diazepam inalterado, lo que contribuye a la prolongada duración de la acción del diazepam. Otros metabolitos activos del diazepam son el oxazepam y el temazepam. Todos ellos se excretan por vía urinaria, en forma libre o conjugada. La eliminación del fármaco es lenta ya que los metabolitos permanecen en la sangre durante varios días y circulan unidos en gran proporción a proteínas plasmáticas.

La administración de dosis repetidas de benzodiazepinas produce una acumulación del compuesto inalterado y/o cualquier metabolito farmacológicamente activo. La acumulación continúa hasta alcanzar la concentración plasmática en estado de equilibrio, lo que generalmente ocurre entre 5 días y 2 semanas después del comienzo del tratamiento.

La piridoxina se absorbe rápidamente a nivel intestinal y es transformada de inmediato en sus formas farmacológicamente activas (fosfato de piridoxal y fosfato de piridoxamina). Estos compuestos se almacenan fundamentalmente en el hígado, donde se oxidan a ácido 4-piridóxico que se excreta posteriormente en la orina.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios preliminares realizados en animales no han confirmado que diazepam tenga un efecto promotor en el crecimiento de tumores.

Se han presentado efectos mutagénicos y genotóxicos en las células de la médula ósea de ratones tras la administración de 0,1, 0,2, 0,4 mg/kg de diazepam.

Se han observado efectos teratógenos en estudios experimentales realizados en diferentes especies animales.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Manitol.

Componentes de la tinta: goma laca, hidróxido de potasio y colorante negro E172.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC.

Estuche de 40 cápsulas.

Estuche de 20 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Biowise Pharmaceuticals, S.L.

C/Teixidors 22,

Polígono Can Rubiol

07141-Marratxí

Illes Balears

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

46.993

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

1/12/1968

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2019