

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ansium Cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ansium Cápsulas duras

Cada cápsula contiene 50 mg de sulpirida y 5 mg de diazepam

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula de Ansium contiene 40 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Opacas, con cuerpo blanco y cabeza azul

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de los trastornos en el ritmo del sueño y para todas las formas de insomnio o ansiedad, especialmente cuando existen dificultades para conciliar el sueño, bien inicialmente o bien tras un despertar prematuro.

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

4.2. Posología y forma de administración

La duración del tratamiento debe ser lo 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.

Ansiedad: 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: 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. El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada. No debe excederse la dosis máxima.

La dosis para adultos es de 1 cápsula (50 mg de sulpirida + 5 mg de diazepam) a 4 cápsulas (200 mg de sulpirida + 20 mg de diazepam) al día.

La recomendación de dosis en ancianos y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es la mitad de la dosis media. En casos de insuficiencia renal grave se discontinuará el tratamiento.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.4 Advertencias y Precauciones especiales de empleo). Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas.

Tras seis semanas de tratamiento no cabe esperar mayores mejorías por lo que tratamientos más continuados han de considerarse exclusivamente como terapia de mantenimiento.

Durante una terapia de mantenimiento prolongada, se deben dejar intervalos regulares sin medicación, para fijar la necesidad de una continuación de la terapia. La decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo. Sin embargo, el tratamiento no se interrumpirá bruscamente, sino que la dosis se irá disminuyendo gradualmente. La efectividad de tratamientos de larga duración (por ej. más de 6 meses) no ha sido valorada por estudios clínicos sistemáticos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

DIAZEPAM

- Insuficiencia respiratoria severa.
- Miastenia gravis.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Hipercapnia crónica severa.
- Dependencia de otras sustancias, incluido el alcohol. Una excepción a esto último lo constituye el tratamiento de las reacciones agudas de abstinencia.

SULPIRIDA

- Tumores prolactina-dependientes concomitantes, por ejemplo prolactinomas de la glándula pituitaria y cáncer de mama.
- Feocromocitoma.
- Asociación con levodopa (ver sección 4.5 Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción).
- Porfiria aguda.
- Pacientes con prolongación del intervalo QT ($QT_c > 440$ mseg) por ejemplo síndrome de QT congénito, o aquellas situaciones clínicas que supongan un riesgo añadido, tales como:
 - Bradicardia clínicamente relevante (< 50 lpm)
 - Historia de arritmias sintomáticas
 - Cualquier otra enfermedad cardíaca clínicamente relevante
 - Tratamiento concomitante con antiarrítmicos clase I o III
 - Tratamiento concomitante con cualquier medicamento capaz de prolongar el intervalo QT (ver sección 4.5 Interacción con otros fármacos y otras formas de interacción).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

DIAZEPAM

Tolerancia

El uso continuado de diazepam durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la

acción de las benzodicepinas.

Dependencia

El tratamiento con benzodicepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del 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 Posología), pero no debe exceder las 4 semanas para el insomnio y las 8-12 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 advertirá 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 benzodicepinas pueden inducir **amnesia anterógrada** en el paciente, es decir, que no recuerde lo sucedido mientras estuvo levantado después de tomar el medicamento. Por ello, el paciente deberá asegurarse que podrá descansar por lo menos 7 horas sin ser molestado.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodicepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

Grupos especiales de pacientes

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

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

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

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

Puede ser necesario adaptar la posología en caso de insuficiencia renal (Véase Apartado 4.2 Posología y forma de administración).

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 (Anexate), 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.

SULPIRIDA

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

Accidente cerebrovascular

En ensayos clínicos randomizados 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 neurolepticos, se puede producir el síndrome neuroleptico maligno, que es una complicación potencialmente mortal caracterizada por hipertermia, rigidez muscular y disfunción autonómica. En caso de hipertermia de origen no diagnosticado, debe suspenderse el tratamiento con sulpirida.

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 debería utilizarse si el tratamiento neuroleptico fuera imprescindible (ver sección 4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Niños

La eficacia y seguridad de sulpirida no ha sido investigada en profundidad en niños. Por lo tanto, no se recomienda su uso en este grupo de pacientes.

Incremento de la mortalidad en pacientes de edad avanzada con demencia

Datos procedentes de dos estudios observacionales muestran que los pacientes ancianos 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. ANSIUM no está autorizado para el tratamiento de la demencia relacionado con trastornos del comportamiento.

Los análisis de diecisiete ensayos controlados por placebo (con una duración modal de 10 semanas), con una gran parte de los pacientes tomando medicamentos antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte en los pacientes tratados con medicamentos de entre 1.6 y 1.7 veces el riesgo de muerte en pacientes tratados con placebo. En el transcurso de un ensayo típico controlado de 10 semanas, la tasa de muerte en pacientes tratados con medicamento era aproximadamente del 4.5 %, en comparación con una tasa aproximadamente del 2.6 % en el grupo de placebo. Aunque las causas de muerte en los ensayos

clínicos con antipsicóticos atípicos fueran variadas, la mayor parte de las muertes parece que fueron de naturaleza o bien cardiovasculares (p.ej., la insuficiencia cardíaca, la muerte súbita) o infecciosas (p.ej., la neumonía). Estudios observacionales sugieren que, de la misma manera que con el tratamiento con medicamentos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con medicamentos antipsicóticos convencionales puede aumentar la mortalidad.

No está claro hasta qué punto, los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales pueden atribuirse al medicamento antipsicótico o a algunas de las características de los pacientes.

Tromboembolismo venoso

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 ANSIUM 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, deberán seguir una apropiada monitorización de la glucemia.

Los neurolépticos pueden disminuir el umbral convulsivo, y se han notificado algunos casos de convulsiones con sulpirida (ver sección 4.8 Reacciones adversas). Por lo tanto los pacientes epilépticos o con antecedentes de crisis convulsivas deberían someterse a una estrecha monitorización durante el tratamiento con sulpirida.

Sulpirida se elimina por vía renal. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe ser reducida (ver sección 4.2 Posología y método de administración).

Sulpirida al igual que otros neurolépticos debe usarse con precaución en pacientes geriátricos ya que puede haber mayor riesgo de presentar hipotensión ortostática, sedación y trastornos extrapiramidales como discinesia tardía. Se recomienda observación durante el tratamiento para detectar signos precoces de discinesia tardía y la reducción o interrupción del mismo para evitar una manifestación más grave del síntoma. Asimismo es recomendable el control de la función cardíaca.

En pacientes con comportamiento agresivo o con agitación con impetuosidad, se puede administrar sulpirida con un sedante.

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

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

DIAZEPAM

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.

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.

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. Existen también estudios que señalan que el diazepam modifica la eliminación metabólica de la fenitoína. Las variaciones en este caso son imprevisibles ya que las tasas plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con signos de toxicidad, o bien disminuir o quedar estables. Una administración conjunta requiere una vigilancia de las mismas.

La ciprasida produce un aumento transitorio del efecto sedativo del diazepam, lo que aumenta el riesgo de somnolencia debido a una rápida absorción.

SULPIRIDA

Asociaciones contraindicadas

- Levodopa: antagonismo recíproco entre levodopa o medicamentos antiparkinsonianos (incluyendo ropinirol) y neurolépticos (ver sección 4.3 Contraindicaciones)
- Ingesta de zumo de pomelo durante el tratamiento con SULPIRIDA.

Asociaciones no recomendadas

- Alcohol: el alcohol puede potenciar los efectos sedantes de los neurolépticos.
- Deberá evitarse 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).
- Fármacos que inducen bradicardia tales como beta bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio inductores de bradicardia tales como diltiazem y verapamilo, clonidina, guanfacina.
- Medicamentos que inducen hipocalcemia: diuréticos hipocalémicos, laxantes, anfotericina B IV, glucocorticoides, tetracosactida. Se debe corregir la hipocalcemia.
- Antiarrítmicos Clase Ia tales como quinidina, disopiramida.
- Antiarrítmicos Clase III tales como amiodarona, sotalol.
- Otros medicamentos como pimozida, sultoprida, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepresivos imipramínicos, litio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, esparfloxacino.

Asociaciones a tener en cuenta

- Sucralfato: La administración conjunta de sulpirida con sucralfato puede reducir los niveles plasmáticos de sulpirida, pudiendo ocasionar una disminución ó pérdida de la actividad terapéutica. Por ello, sulpirida debería administrarse al menos dos horas antes del sucralfato.
- 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 debería administrarse al menos dos horas antes de los antiácidos.
- Agentes antihipertensivos: efecto antihipertensivo y posibilidad de incrementar la aparición de hipotensión postural (efecto aditivo).
- Depresores del SNC: incluyendo narcóticos, analgésicos, antihistamínicos sedantes H1, barbitúricos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.
- Litio: el litio aumenta el riesgo de reacciones adversas extrapiramidales. Se recomienda la interrupción de ambos medicamentos al primer signo de neurotoxicidad.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

DIAZEPAM

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.

SULPIRIDA

Se ha observado en animales tratados con sulpirida un descenso de la fertilidad relacionado con los efectos farmacológicos del producto (efecto mediado por prolactina).

Embarazo

Ansium no se recomienda durante el embarazo.

DIAZEPAM

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.

SULPIRIDA

En humanos, se dispone de datos clínicos limitados en mujeres embarazadas tratadas con sulpirida. En la mayoría de los casos de trastornos fetales y neonatales notificados durante el tratamiento con sulpirida durante el embarazo, se pueden sugerir explicaciones alternativas que parecen más probables.

Por lo tanto, debido a su limitada experiencia no se recomienda el uso de sulpirida durante el embarazo. Si se utiliza sulpirida durante el embarazo, se deberá considerar una monitorización apropiada del neonato para controlar el perfil de seguridad de sulpirida.

Los recién nacidos que han estado expuestos a medicamentos antipsicóticos (incluido Ansium) durante el tercer trimestre de embarazo pueden presentar reacciones adversas extrapiramidales y/o síntomas de abstinencia que pueden variar en gravedad 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

DIAZEPAM

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El diazepam, 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.

La sulpirida actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que

sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga, somnolencia y debilidad muscular y están generalmente relacionadas con la dosis. Estos fenómenos se producen mayoritariamente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada.

DIAZEPAM

Trastornos del Sistema Nervioso

Ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, cefalea. Puede aparecer amnesia anterógrada anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas.

Trastornos psiquiátricos

Se han descrito reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal y otras alteraciones de la conducta con la administración de benzodiazepinas.

Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más comunes en niños y en ancianos.

Además se ha observado confusión, pasividad emocional, deterioro del estado de alerta depresión, aumento o disminución de la libido.

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. Asimismo se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Se ha observado un aumento del riesgo de caídas y fracturas en pacientes de edad avanzada. El riesgo de estas reacciones adversas es mayor en aquellos pacientes que toman concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas).

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales

Trastornos oculares

Diplopía, visión borrosa

Trastornos vasculares

Hipotensión, depresión circulatoria

Exploraciones complementarias

Frecuencia cardiaca irregular, muy raramente aumento de transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

Trastornos renales y urinarios

Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Las reacciones cutáneas más frecuentes son rash, urticaria, prurito, rash eritematoso. La mayoría de los casos no fueron graves.

En la mayoría de los casos asociados con reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y Eritema Multiforme), la medicación concomitante y los pacientes con estado general deteriorado se consideraron factores de confusión importantes.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo.

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca, incluido parada cardíaca

Trastornos hepatobiliares

Muy raramente ictericia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.

SULPIRIDA

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Poco frecuentes: leucopenia (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones)

Frecuencia no conocida: neutropenia y agranulocitosis (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas: urticaria, disnea, hipotensión y shock anafiláctico.

Trastornos endocrinos

Hiperprolactinemia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: sedación o somnolencia, trastorno extrapiramidal (estos síntomas son generalmente reversibles si se administra medicación antiparkinsoniana), Parkinsonismo, temblor, acatisia.

Poco frecuentes: hipertonía, discinesia, distonía.

Raras: crisis oculógiras.

Frecuencia no conocida: convulsiones, síndrome neuroléptico maligno, hipoquinesia, 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).

Como con todos los neurolépticos, el síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones), es una complicación potencialmente mortal.

Trastornos cardíacos

Raras: arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular.

Frecuencia no conocida: prolongación del intervalo QT_c en electrocardiograma, paro cardíaco, torsade de pointes, muerte súbita (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión ortostática.

Frecuencia no conocida: tromboembolismo venoso, embolismo pulmonar, a veces mortal, y trombosis venosa profunda (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones), aumento de la presión sanguínea (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones).

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: hipersecreción salival.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Incremento de enzimas hepáticas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: rash máculo-papular.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: tortícolis, trismo.

Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales

Frecuencia no conocida: síntomas extrapiramidales, síndrome de retirada en recién nacidos (ver sección 4.6 Embarazo y lactancia).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: dolor de pecho, galactorrea.

Poco frecuentes: aumento del pecho, amenorrea, orgasmo anormal, disfunción eréctil.

Frecuencia no conocida: ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Aumento de peso.

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 de Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, website: 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 prolongar 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.

Tratamiento

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 flumazenilo (Anexate), un antagonista benzodiazepínico. Éste sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por tanto los pacientes a los que se les administra flumazenilo deberán ser monitorizados tras la desaparición de sus efectos. Flumazenilo debe utilizarse con extrema

precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. antidepresivos tricíclicos). Consulte la ficha técnica de flumazenilo. (Anexate) para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

SULPIRIDA

Signos y síntomas

La experiencia con sulpirida en sobredosis es limitada.

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

Sulpirida es parcialmente eliminado por hemodiálisis.

Tratamiento

No hay antídoto específico para sulpirida. El tratamiento es sólo 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, deben administrarse anticolinérgicos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: N05 Psicolépticos

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 es una benzodiazepina ansiolítica con actividad miorelajante, ansiolítica, sedante, hipnótica, anticonvulsivante y amnésica. Estos efectos están relacionados con una acción agonista específica sobre un receptor central, siendo parte del complejo “receptores macromoleculares GABA-OMEGA” y modulando la abertura del canal cloro.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 sujetos y las concentraciones plasmáticas son proporcionales a las dosis administradas.

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 ésta atraviesa la barrera placentaria, de forma débil.

Sulpirida se metaboliza poco en el hombre, un 92% de la dosis administrada por vía i.m. 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 se absorbe rápidamente. La T_{max} es de 0,5-1,5 horas. La biodisponibilidad es elevada entre 80-100%.

Distribución: tras administración iv 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 concentración-efecto 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.

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 teratogénicos 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato, almidón pregelatinizado de maíz, talco, sílice coloidal hidratada y estearato de magnesio. Cápsula de gelatina: gelatina, dióxido de titanio (E-171), óxido de hierro amarillo (E-172), óxido de hierro negro (E-172), e índigo carmín (E-132).

6.2. Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperature superior a 30°C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-Aluminio; envase con 30 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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Neuraxpharm Spain, S.L.U.

Avda. Barcelona, 69
08970 SANT JOAN DESPÍ (Barcelona)
España.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ansium Cápsulas: N° Registro: 53.295.

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

Septiembre 1975 / Marzo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2014