

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valium 10 mg/2ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10 mg de diazepam/2 ml.

Excipiente(s) con efecto conocido

Excipientes: 170,5 mg de etanol, 31,4 mg de alcohol bencílico, 828 mg de propilenglicol, 5 mg de ácido benzoico (E-210), 95 mg de benzoato de sodio (E-211) .

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ansiedad

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.

Por vía parenteral, Valium está indicado en el tratamiento de los casos moderados a graves de agitación, ansiedad y tensión psíquica.

Como medicación preoperatoria está indicado para la sedación basal en pacientes con ansiedad o tensión, inducción a la anestesia y sedación previa a las intervenciones diagnósticas, quirúrgicas y procedimientos endoscópicos (cateterismo cardíaco).

Deprivación alcohólica

En pacientes con deprivación alcohólica es útil para el alivio de la excitación, el pánico, el temblor y las alucinaciones (delirium tremens).

Terapia anticonvulsiva

Tratamiento agudo del status epiléptico, convulsiones graves, el tétanos y segunda línea de tratamiento de la preeclampsia o eclampsia (si el sulfato de magnesio no está disponible o si las crisis epilépticas continúan a pesar de la administración de sulfato de magnesio). En este caso se deberá evaluar el posible riesgo para el feto frente al beneficio terapéutico para la madre.

Espasmo muscular

Es un buen coadyuvante para el tratamiento de los espasmos musculares reflejos debidos a traumatismos locales (lesión, inflamación). También puede utilizarse para combatir la espasticidad originada por afecciones de las interneuronas espinales y supraespinales, tales como parálisis cerebral y paraplejia, así como en la atetosis y el síndrome de rigidez generalizada.

4.2. Posología y forma de administración

La dosis debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo y deberá administrarse la menor cantidad efectiva que sea posible, especialmente en población pediátrica, pacientes de edad avanzada e individuos debilitados o en aquellos con enfermedad hepática o nivel bajo de albúmina sérica.

Posología

Estados de ansiedad media/grave: La dosis para adultos es 2 a 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa, repetidos a las 3-4 horas si es necesario. La recomendación de dosis en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es la menor cantidad efectiva que sea posible.

Pacientes con deprivación alcohólica: 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa. En caso necesario, a las 3-4 horas 5-10 mg (Otra pauta: 0,1-0,2 mg / kg vía intravenosa repetidos cada 8 horas, hasta cese de los síntomas). Luego tratamiento oral.

Como premedicación: 10-20 mg vía intramuscular, una hora antes de inducir a la anestesia. Niños: 0,1-0,2 mg/kg vía intramuscular.

Para inducción anestésica: 0,2-0,5 mg/kg vía intravenosa.

Sedación previa a intervenciones: 10-20 mg vía intravenosa (5 mg inicialmente y cada 30 segundos 2,5 mg hasta caída de los párpados a media pupila). En pacientes obesos 30 mg vía intravenosa; niños: 0,1-0,2 mg/kg vía intravenosa.

En status epilepticus: 0,15-0,25 mg/kg vía intravenosa repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario, o en perfusión continua. (Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas).

Tétanos: Se debe administrar 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa en intervalos de 1-4 horas. Otra posibilidad es la perfusión continua o con sonda gástrica (3-4 mg/kg de peso corporal en 24 horas).

Preeclampsia y eclampsia: En caso de convulsión, o si existe riesgo de producirse, y el sulfato de magnesio no está disponible, administrar 10-20 mg por inyección intravenosa. Si se requieren dosis adicionales, se pueden administrar , tanto por inyección intravenosa como en perfusión continua intravenosa, hasta un máximo de 100 mg en 24 horas. La dosis de 100 mg es la dosis total que puede ser administrada en 24 horas, esta dosis no debe administrarse como una inyección intravenosa única sino como una serie inyecciones intravenosas lentas o como perfusión continua intravenosa. Si las crisis epilépticas continúan a pesar de la administración de sulfato de magnesio, se puede administrar Valium en una dosis de 5-10 mg por inyección intravenosa.

En espasmos musculares: 5 a 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa, repetibles si es necesario a las 3-4 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: se deberá reducir la dosis. Estos pacientes deben ser vigilados regularmente al inicio del tratamiento para minimizar esta dosis o la frecuencia de administración y así prevenir la sobredosificación por acumulación.

Población pediátrica: no se deben utilizar benzodiazepinas sin antes hacer una cuidadosa evaluación de la indicación.

Pacientes con alteración de la función hepática: en el tratamiento de enfermos con insuficiencia hepática, se deberá reducir la dosis.

Forma de administración

La inyección intramuscular se hará profunda.

La inyección intravenosa debe siempre aplicarse muy lentamente (aproximadamente 0,5-1 ml por minuto) en vasos de grueso calibre. Una administración excesivamente rápida puede conducir a una apnea. Es aconsejable al usar la vía intravenosa el disponer de un sistema de asistencia respiratoria. Evítese la inyección intraarterial.

Valium solución inyectable puede administrarse con las siguientes soluciones de perfusión: NaCl 0,9%, Dextrosa 5,5% o Dextrosa 10%. No debe mezclarse ni diluirse con otras soluciones o medicamentos en la jeringa o botella de perfusión.

Existen evidencias de que el diazepam puede ser adsorbido por las bolsas de perfusión de plástico y los equipos de perfusión que contienen PVC. Esta adsorción conduce a una disminución de la concentración de diazepam en un 50% o más, especialmente cuando las bolsas de perfusión preparadas se almacenan durante 24 horas o más en condiciones ambientales cálidas o cuando se usan tubos largos de perfusión o bajas velocidades de perfusión. **Se debe evitar el uso de bolsas y equipos de perfusión que contengan PVC cuando se vaya a administrar diazepam.** Se debe tener cuidado al hacer el cambio entre las bolsas y equipos de perfusión que contienen PVC y los que no contienen PVC.

En cualquier caso tras el cese de la sintomatología aguda, si procede continuar el tratamiento se hará por vía oral.

4.3. Contraindicaciones

Valium está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria severa

- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática severa ya que las benzodiazepinas pueden provocar encefalopatía hepática

Las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben usarse en monoterapia para el tratamiento de la depresión o la ansiedad asociada a depresión por existir riesgo de suicidio en estos pacientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Valium con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de Valium, incluyendo sedación intensa, que puede provocar coma o muerte, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver sección 4.5 y 4.9.).

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Valium debe utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Valium debe evitarse en pacientes con dependencia de depresores del SNC, incluido el alcohol.

Una excepción a esto último es el tratamiento de síntomas agudos de retirada.

Cuando se administre Valium solución inyectable, sobre todo por vía intravenosa, a pacientes de edad avanzada, enfermos muy debilitados y a pacientes con una reserva cardíaca o pulmonar limitada debe prestarse mucha atención a la posibilidad de que ocurra una apnea y/o parada cardíaca.

No conviene utilizar las venas de menor tamaño para la inyección. Más concretamente, se evitará de forma rigurosa la inyección intraarterial o la extravasación porque puede producirse una trombosis venosa, flebitis, irritación local, tumefacción o, más raramente, lesiones vasculares, especialmente después de la inyección intravenosa rápida.

Valium ampollas debe utilizarse con precaución en pacientes con apnea del sueño debido a posibles efectos acumulativos sobre la depresión respiratoria.

Al igual que ocurre con las demás sustancias depresoras del SNC y/o relajantes musculares, se debe tener especial precaución cuando se administre Valium a pacientes con miastenia gravis debido a una preexistencia a debilidad muscular.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a la precipitación de episodios de encefalopatía hepática en insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al administrar Valium a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.3).

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 y fármacos tipo benzodiazepinas pueden provocar el desarrollo de dependencia física y psicológica (ver sección 4.8). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo. Se ha notificado abuso en politoxicómanos. Valium debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefalea, diarrea, dolor muscular, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, 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 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).

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.

Amnesia

Debe tenerse 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, ansiedad, 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 población pediátrica y pacientes de edad avanzada.

Grupos especiales de pacientes

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Valium en niños menores de 6 meses, por lo que no debe utilizarse en este grupo de edad. Sólo se podrá utilizar con extrema precaución si no existen otras alternativas terapéuticas.

La duración del tratamiento en niños mayores de 6 meses debe ser la mínima posible.

Población de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados deben recibir una dosis menor.

Insuficiencia respiratoria

También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

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

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

En los pacientes con depresión, Valium sólo actúa sobre el componente ansioso, por lo que no constituye por sí mismo un tratamiento de la depresión y puede eventualmente desenmascarar algunos signos de la misma.

En pacientes epilépticos que reciban tratamiento de larga duración con Valium (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.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 8,5 % de etanol que se corresponde con una cantidad de 170,5 mg por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido de alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.

Este medicamento contiene 31,4 mg de alcohol bencílico en cada ampolla de 2 ml equivalente a 15,7 mg/1 ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Pueden acumularse en el organismo grandes cantidades de alcohol bencílico y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

No se debe administrar este medicamento a recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Este medicamento contiene 828 mg de propilenglicol en cada ampolla de 2 ml equivalente a 414 mg/1 ml. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

La administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años.

. Este medicamento contiene 5 mg de ácido benzoico y 95 mg de benzoato de sodio en de en cada ampolla de 2 ml,

El ácido benzoico y el benzoato de sodio puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción farmacocinética fármaco-fármaco

El metabolismo de diazepam y su principal metabolito, DMDZ, dependen de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. Moduladores de estas enzimas pueden producir cambios en la disposición y efectos del diazepam. Se observan fuertes interacciones con compuestos que afectan simultáneamente a las vías metabólicas oxidativas del diazepam; si solo está afectada una vía metabólica de diazepam, incluso con inhibidores fuertes pueden ocurrir solo efectos moderados. Los inhibidores CYP3A4 y CYP2C19 disminuyen la actividad metabólica y pueden conducir a concentraciones de diazepam y del metabolito desmetilado más altas y consecuentemente conducir a una sedación y unos efectos ansiolíticos más prolongados/más intensos. Estos cambios pueden verse incrementados en pacientes con sensibilidad aumentada a los efectos de diazepam, por ejemplo, debido a la edad, función hepática reducida o tratamiento con otros medicamentos que provoquen oxidación. Los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden conducir a concentraciones más bajas de las esperadas y, por lo tanto, a falta de la eficacia deseada.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de diazepam

Inhibidores enzimáticos

El zumo de pomelo contiene fuertes inhibidores de CYP3A4. Al administrar zumo de pomelo en lugar de agua, la exposición a diazepam se aumentó fuertemente (3,2 veces el AUC; 1,5 veces la $C_{máx}$) y se retrasó el tiempo al cual se alcanzó la concentración máxima.

Los derivados azólicos antimicóticos inhiben las vías de CYP3A4 y CYP2C19 y conducen a un aumento en la exposición a diazepam (cociente de AUC diazepam-fluconazol 2,5; diazepam-voconazol 2,2) y una semivida de eliminación prolongada de diazepam (con fluconazol desde 31 h a 73 h; con voconazol de 31 h a 61 h). La influencia de los antimicóticos en los niveles de diazepam solo se observó tras 4 h de la administración y en adelante. Itraconazol tiene un efecto más moderado sin interacción clínicamente significativa con el diazepam como se determinó por tests de desarrollo psicomotor.

El inhibidor de la recaptación de serotonina, fluvoxamina, es también un inhibidor de ambas vías de degradación del diazepam e incrementa no solo la exposición a diazepam en un 180% y prolonga su semivida de eliminación de 51 h a 118 h, si no que también aumenta la exposición y el tiempo para alcanzar el estado estacionario del metabolito desmetilado. La fluoxetina mostró un efecto más moderado en el AUC de diazepam (aproximadamente un aumento del 50%) y no afectó a la respuesta psicomotora porque las concentraciones combinadas de diazepam y diazepam desmetilado fueron similares con y sin fluoxetina.

Los anticonceptivos hormonales combinados parecen reducir el aclaramiento (en un 67%) y prolongar la semivida de eliminación (en un 47%) del diazepam. La alteración psicomotora inducida por diazepam en mujeres con anticonceptivos puede ser mayor durante la pausa menstrual de 7 días cuando se quitan los combinados hormonales que cuando se toman anticonceptivos. Hay una evidencia limitada de que las benzodiazepinas pueden aumentar la incidencia del sangrado en mujeres con anticonceptivos hormonales. No se ha observado una interacción de medicamentos que provoquen embarazo.

El inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, inhibidor de CYP3A4 y CYP2C19, administrado a dosis de 20 mg al día incrementa el AUC de diazepam en un 40% y la semivida en un 36%, a la dosis de 40 mg al día, el omeprazol aumentó el AUC de diazepam en un 122% y la semivida en un 130%. También se redujo la eliminación del diazepam desmetilado. El efecto del omeprazol solo se observó en

metabolizadores extensos, pero no en metabolizadores lentos de CYP2C19. El esomeprazol (pero no el lansoprazol ni el pantoprazol) tiene el potencial de inhibir el metabolismo del diazepam en un grado similar al omeprazol.

El antagonista del receptor H₂ de la histamina, cimetidina, que es un inhibidor de múltiples isoenzimas CYP, incluyendo CYP3A4 y CYP2C19, reduce el aclaramiento del diazepam y del diazepam desmetilado del 40% al 50%. El efecto no es diferente tras un día de tratamiento o tras tratamiento crónico con cimetidina y resulta en una mayor exposición y en una semivida de eliminación prolongada de diazepam y de su principal metabolito tras una dosis única y a unas concentraciones en estado estacionario aumentadas tras múltiples dosis de diazepam. Se ha observado una sedación aumentada con la coadministración de cimetidina. No se han observado más interacciones farmacocinéticas con los antagonistas H₂ ranitidina ni famotidina.

El disulfiram inhibe el metabolismo del diazepam (disminución de la mediana del aclaramiento a 41%, aumento en semivida 37%), y probablemente el mayor metabolismo de los metabolitos activos del diazepam. Pueden aumentar los efectos sedantes.

El tratamiento antituberculoso puede cambiar la disposición del diazepam. En presencia de isoniazida, la exposición media de diazepam (AUC) y su semivida aumentaron (un 33%-35% de media), observándose los mayores cambios en sujetos con fenotipo de acetilación lenta.

El bloqueante del canal de calcio diltiazem, sustrato para las mismas isoenzimas que el diazepam y un inhibidor del CYP3A4, aumentó el AUC (aproximadamente un 25%) y prolongó la semivida (en un 43% en metabolizadores extensos de CYP2C19) del diazepam con pequeñas diferencias entre sujetos con diferentes fenotipos del CYP2C19. En presencia de diltiazem también tendió a aumentar la exposición a desmetil-diazepam.

El metabolito primario de idelalisib es un fuerte inhibidor CYP3A4 e incrementa las concentraciones plasmáticas de diazepam por lo que puede tener que considerarse una reducción en la dosis.

Los psicoestimulantes modafinilo y armodafinilo inducen el CYP3A4 e inhiben el CYP2C19: pueden prolongar la eliminación del diazepam y provocar excesiva sedación.

Inductores enzimáticos

La rifampicina induce potentemente el CYP3A4 y tiene también un efecto acelerador significativo sobre la vía del CYP2C19. Cuando se administraron dosis de 600 mg diarios durante 7 días, el aclaramiento del diazepam se incrementó 4,3 veces y disminuyó el AUC un 77%. Se observó una reducción significativa en la exposición a todos los metabolitos de diazepam. Al doblar la dosis diaria de rifampicina no se aumentó aún más su efecto.

La carbamazepina es un conocido inductor del CYP3A4 por lo que acelera la eliminación de diazepam 3 veces (incrementa el aclaramiento, reduce la semivida), incrementando las concentraciones de desmetil-diazepam.

Alimentos y antiácidos

Los alimentos y los antiácidos pueden disminuir la velocidad, pero no disminuirán la absorción de diazepam del comprimido; esto puede conducir a efectos atenuados después de una dosis única, pero no a las concentraciones en estado estacionario durante el tratamiento con dosis múltiples.

Los medicamentos procinéticos incrementan la tasa de absorción de diazepam.

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.

La metoclopramida administrada por vía intravenosa (pero no la administrada por vía oral) aumenta la tasa de absorción de diazepam e incrementa la concentración máxima que se consigue tras la administración oral.

Los narcóticos (morfina, petidina) disminuyen la velocidad de absorción y disminuyen las concentraciones máximas de diazepam administrado por vía oral.

Efectos de diazepam en la farmacocinética de otros medicamentos

No se ha observado que el diazepam induzca o inhiba enzimas metabolizadoras. Sin embargo, ocurren algunas interacciones con otros medicamentos precipitadas por diazepam.

El tratamiento con fenitoína se asoció con unas concentraciones mayores y se incrementan las intoxicaciones por fenitoína cuando se combina con diazepam. Sin embargo, muchos autores no han encontrado interacción o incluso concentraciones plasmáticas más bajas de fenitoína al administrarse concomitantemente con diazepam.

Interacción farmacodinámica fármaco-fármaco

Se debe evitar el consumo de alcohol en pacientes que están recibiendo Valium (ver sección 4.4).

Para consultar la información en sobredosis y precauciones con otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol, ver sección 4.9.

Se puede producir también una potenciación de los efectos adversos sobre la sedación y depresión cardiorespiratoria, cuando se administra Valium de forma concomitante con depresores del SNC, incluyendo alcohol.

Se ha notificado hipotensión grave, depresión respiratoria o pérdida de consciencia en pacientes en tratamiento combinado con clozapina y benzodiazepinas, incluyendo diazepam, en varias ocasiones.

Se pueden esperar efectos depresores del SNC acumulativos cuando se combina fenotiazinas y benzodiazepinas: se ha notificado sedación, depresión respiratoria y obstrucción aérea con el uso combinado de levopromazina y diazepam.

Se han producido efectos acumulativos de olanzapina y diazepam sobre la sedación e hipotensión en ausencia de interacción farmacocinética. El uso parenteral concomitante no está recomendado.

El diazepam potencia los efectos opioides subjetivos de metadona. Incrementa los efectos de la metadona sobre el diámetro de la pupila y la sedación y también provoca un deterioro significativamente mayor en el tiempo de reacción en comparación con la metadona sola. No hay interacción farmacocinética entre los dos medicamentos.

Se ha observado la pérdida reversible de control de la enfermedad de Parkinson en algunos pacientes tratados con levodopa combinada y diazepam. Esto podría ser causado por la disminución de los niveles de dopamina estriatal.

Las xantinas teofilina y cafeína se oponen a los efectos sedantes y, posiblemente, a los efectos ansiolíticos del diazepam parcialmente a través del bloqueo de los receptores de adenosina.

El pretratamiento con diazepam cambia la farmacodinamia y farmacocinética de la ketamina anestésica. Se inhibió la N-desmetilación de ketamina, lo que condujo a una semivida prolongada y un prolongado tiempo de sueño inducido por ketamina. En presencia de diazepam, se requiere una concentración reducida de ketamina para lograr una anestesia adecuada.

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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se 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.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Valium en mujeres embarazadas. Se ha sugerido un incremento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas al uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre.

La revisión de la notificación espontánea de eventos adversos no muestra una mayor incidencia que los que se esperarían de una población similar no tratada. Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo a menos que no exista una alternativa más segura. Antes de administrar Valium durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deben valorar los posibles riesgos para el feto frente al beneficio terapéutico esperado en la madre.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto de manera continuada durante el embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía, hipotensión y disminución de la función respiratoria (ver sección 5.2.). Se han notificado síntomas de abstinencia en el recién nacido, de manera ocasional, en esta clase de medicamentos.

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. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar Valium durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos. Conviene recordar que el sistema enzimático responsable de la descomposición de este medicamento no está completamente desarrollado en los recién nacidos (sobre todo en los prematuros).

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

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Antes de recibir Valium, se debe advertir al paciente de no conducir ni utilizar maquinaria hasta recuperación completa. El médico debe decidir cuando se pueden retomar estas actividades.

Además, los periodos de sueño insuficientes o el consumo de alcohol pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5).

Así mismo, debe tenerse en cuenta que el alcohol potencia estos efectos.

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.

Trastornos del sistema nervioso

Ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, cefalea, temblor, mareo, disminución del estado de alerta. 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.

Trastornos psiquiátricos

Se han descrito reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzadas.

Además se ha observado estado de confusión, alteraciones emocionales y del humor, depresión, cambios en la libido.

Dependencia

La administración continuada 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 en politoxicómanos (ver sección 4.4).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

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 cardíaca 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 generales y alteraciones en el lugar de administración

Trombosis venosa, flebitis, irritación en el lugar de la inyección, tumefacción local, o, más raramente, cambios vasculares, especialmente tras una administración intravenosa rápida.

No conviene inyectar el medicamento en venas de calibre reducido; más concretamente, se evitará siempre la inyección intraarterial o la extravasación.

La inyección intramuscular puede producir dolor local acompañado, en ocasiones, de eritema en el lugar de la inyección. La sensibilidad dolorosa a la palpación local es bastante frecuente.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.

Se ha observado que puede presentarse depresión cardio-respiratoria si se administra Valium por vía rectal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9. Sobredosis

Síntomas

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de Valium rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo fármacoterapéutico: derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05BA01.

El diazepam es un tranquilizante benzodiazepínico con efectos ansiolíticos, sedantes, miorrelajantes y anticonvulsivantes. Puede provocar amnesia anterógrada incluso a dosis terapéuticas. Su acción se aumenta por generación de metabolitos activos (principalmente desmetil-diazepam). 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Cuando se inyecta por vía intramuscular, la absorción es completa.

La tasa de absorción es variable y depende del sitio y profundidad de la inyección.

El estado estacionario se alcanza en aproximadamente 5 días; mientras que para el metabolito desmetil-diazepam se tarda aproximadamente el doble en alcanzar un estado estacionario. Los niveles promedio de diazepam en estado estacionario después de una administración diaria son aproximadamente dos veces más altos que los niveles máximos del medicamento después de la primera dosis.

Distribución

El diazepam y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en los tejidos, a pesar de su alta unión a las proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albúmina y, en menor medida, a la α 1-glicoproteína ácida. Tras la administración intravenosa, se observa una fase de distribución pronunciada en concentraciones plasmáticas con semividas de distribución de hasta 3 horas. El diazepam y sus metabolitos atraviesan la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución en estado estacionario promedio oscila entre 0,88 y 1,1 l/kg cuando se deriva de las medidas de concentraciones plasmáticas. Tanto la unión a ambas proteínas como el volumen de distribución del demetil-diazepam son similares a los de diazepam.

La alta unión a proteínas limita el alcance de la absorción de diazepam en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tras la dosificación múltiple, el metabolito desmetil-diazepam, a diferencia del diazepam, puede acumularse significativamente en el LCR. El diazepam tiene una absorción y equilibrio muy rápidos con el tejido cerebral, con concentraciones de equilibrio en el cerebro superiores a las del plasma. El perfil de acción general de la ocupación del receptor fue consistente con el perfil de acción de la suma de las concentraciones cerebrales de diazepam más metabolitos.

Metabolismo o Biotransformación

El diazepam se metaboliza en el hígado hacia metabolitos con actividad farmacológica, principalmente desmetil-diazepam, que representa el 50-60% del total del aclaramiento de diazepam; también la 3-hidroxilación representa el 27% del aclaramiento total de diazepam, da lugar a metabolitos de oxidación temazepam y oxazepam. El oxazepam y el temazepam se conjugan además con glucurónidos.

Tras múltiples dosis de diazepam, las relaciones de concentración plasmática de desmetil-diazepam / diazepam fueron $1,1 \pm 0,2$, temazepam / diazepam $0,11 \pm 0,05$ y oxazepam / diazepam $0,09 \pm 0,03$.

El metabolismo de diazepam está mediado por las isoenzimas del citocromo P450; principalmente por CYP2C19 y CYP3A las responsables del metabolito desmetil-diazepam, y CYP3A4 en la formación de temazepam y oxazepam-

Debido a que CYP2C19 es polimórfico, se pueden distinguir los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de diazepam. Los metabolizadores lentos mostraron un aclaramiento significativamente menor (12 vs 26 ml / min) y una semivida de eliminación más larga (88 vs 41 h) de diazepam que los metabolizadores rápidos después de una dosis única oral. Además, los metabolizadores lentos tenían un aclaramiento menor, un AUC más alto y una semivida de eliminación más larga que el metabolito desmetil-diazepam.

Parece haber diferencias en este polimorfismo entre diferentes etnias.

Eliminación

La concentración plasmática de diazepam decae de manera bifásica en el tiempo cuando se administra por vía intravenosa: se observa una fase inicial de distribución rápida y extensa que se continúa con otra de eliminación terminal prolongada. La semivida de eliminación se sitúa en el rango de 24-48 horas para diazepam y 40-100 horas para el metabolito activo desmetil-diazepam. El aclaramiento del diazepam representa 20-40 ml/min.

El fármaco se metaboliza casi por completo y solo se elimina cantidades insignificantes de diazepam inalterado por la orina. El metabolito principal en orina es oxazepam-glucurónido.

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 del 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 que 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 en 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 aumentos 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).

El 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 efectos en el bebé (ver sección 4.6).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico del diazepam por vía oral se ha estudiado en varias especies de roedores. Se ha mostrado un incremento de la incidencia de tumores hepáticos en ratones macho que recibieron en la dieta diazepam. No se observó un aumento significativo en la incidencia de tumores en ratones hembra, ratas, hámsters o jerbos.

De los estudios de mutagénesis se derivan resultados contradictorios.

Otros estudios no han mostrado actividad carcinogénica.

Genotoxicidad

Varios estudios han proporcionado baja evidencia de potencial mutagénico a altas concentraciones del fármaco, consideradas muy superiores a las dosis empleadas en humanos.

Alteración de la fertilidad

Los estudios de fertilidad realizados en ratas que recibieron diazepam por vía oral a dosis de 100 mg/kg/día antes y durante el apareamiento y durante la gestación y la lactancia, presentaron una disminución en el número de gestaciones y en el número de crías vivas.

Toxicidad para la reproducción

Estudios realizados en ratas y conejos que recibieron 80-300 mg/kg/día y 20-50 mg/kg/día respectivamente no revelaron efectos teratogénicos en la descendencia (ver sección 4.6). Por el contrario el 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, ácido benzoico, benzoato sódico, hidróxido sódico y agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Valium puede administrarse con las siguientes soluciones de perfusión: NaCl 0,9%, Dextrosa 5,5% o Dextrosa 10%. La solución inyectable de Valium no debe mezclarse ni diluirse con otras soluciones o medicamentos en la jeringa o botella de perfusión.

El uso de bolsas o equipos de perfusión que contengan PVC puede provocar una disminución de las concentraciones de diazepam.

6.3. Periodo de validez

Valium 10 mg/2 ml solución inyectable tiene una caducidad de 3 años.

Se ha demostrado que durante la utilización presenta estabilidad física y química durante 24 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico se debe usar el medicamento inmediatamente. En caso contrario, el tiempo que esté almacenado y las condiciones previas a su utilización serán responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje exterior.

Si se conserva de forma incorrecta, el contenido se puede enturbiar o separar en fases. En este caso no se debe usar la ampolla.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio (tipo I, incoloro) con cuello autorrompible conteniendo 2 ml de solución.

Valium se presenta en forma de solución inyectable en ampollas de 2 ml. Está disponible en envases de 5 ó 50 ampollas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Atnahs Pharma Netherlands B.V.
Copenhagen Towers
Ørestads Boulevard 108, 5.tv
DK-2300 København S
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Valium 10 mg/2 ml solución inyectable: N° de registro: 39.943

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

Fecha de la primera autorización: Julio 1964

Fecha de la última renovación: Julio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2021