

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos  
DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos  
DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos  
DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos  
DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### **DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos:**

Cada comprimido contiene 2,5 mg de diazepam.

Excipientes: lactosa 56,46 mg, almidón de maíz y tartrazina (E-102) 0,04 mg.

#### **DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos:**

Cada comprimido contiene 5,0 mg de diazepam.

Excipientes: lactosa 54 mg y almidón de maíz.

#### **DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos:**

Cada comprimido contiene 10,0 mg de diazepam.

Excipientes: lactosa 48,64 y almidón de maíz.

#### **DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos:**

Cada comprimido contiene 25,0 mg de diazepam.

Excipientes: lactosa 34 mg y almidón de maíz.

#### **DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral:**

Cada ml contiene 2,0 mg de diazepam.

Excipientes: sacarosa 196 mg y etanol 400 mg.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

- DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos: comprimidos
- DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos: comprimidos
- DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos: comprimidos
- DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos: comprimidos
- DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral

### 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.

El diazepam está indicado para la supresión sintomática de la ansiedad, la agitación y la tensión psíquica debidas a estados psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios. En pacientes con privación alcohólica, puede ser útil para el alivio sintomático de la agitación aguda, el temblor y las alucinaciones.

Es un coadyuvante útil para el alivio del dolor músculo-esquelético debido a espasmos o patología local (inflamación de músculos o articulaciones, traumatismos, etc.). También puede utilizarse para tratar 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.

El diazepam puede utilizarse como tratamiento coadyuvante de los trastornos convulsivos, pero no se ha demostrado útil como tratamiento único. En estos casos, el médico debe evaluar periódicamente la utilidad del medicamento para cada paciente.

## **4.2. Posología y forma de administración**

Administración por vía oral.

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. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado y tras sopesar la evolución del paciente.

La dosis de diazepam debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo y deberá administrarse la mínima dosis eficaz que sea posible, especialmente en niños, ancianos e individuos debilitados o en aquellos con enfermedad hepática o bajas concentraciones de albúmina sérica.

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

El tratamiento se administrará a las horas en que sea más necesario para el paciente, normalmente por la tarde o noche.

### **Adultos**

Síntomas de ansiedad: 2 a 10 mg, 2 a 4 veces al día, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

Alivio sintomático en la privación alcohólica aguda: 10 mg, 3 ó 4 veces durante las primeras 24 horas, reduciendo a 5 mg 3 ó 4 veces al día, según evolución.

Coadyuvante para el alivio del espasmo músculo-esquelético: 2 a 10 mg, 3 ó 4 veces al día.

Coadyuvante en terapia anticonvulsiva: de 2 a 10 mg, 2 ó 4 veces al día.

### **Dosificaciones especiales**

Niños: de 2 a 2,5 mg, 1 ó 2 veces al día, incrementándose gradualmente según necesidades y tolerancia; como norma general 0,1-0,3 mg/kg al día. Debido a la variedad de respuesta de los niños a los medicamentos que actúan sobre el SNC, debe iniciarse el tratamiento con la dosis más baja e incrementarse según se requiera. No utilizar en niños menores de 6 meses de edad.

Ancianos o pacientes con insuficiencia renal y/o hepática: de 2 a 2,5 mg, 1 ó 2 veces al día, aumentando luego gradualmente, según necesidad y tolerancia. En pacientes con enfermedad hepática o renal se observará una especial atención al individualizar la dosis.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Miastenia gravis.
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o dependencia de otras sustancias, incluido el alcohol (excepto en el tratamiento de los síntomas de abstinición).
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Hipercapnia crónica grave.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Tolerancia

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

#### **Duración del tratamiento**

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver apartado 4.2 “Posología y forma de administración”), pero no debe exceder las 8 a 12 semanas, 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.

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. 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.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento con benzodiazepinas de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga, como el diazepam, es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada.

### Amnesia

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 deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver apartado 4.8 “Reacciones adversas”).

### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

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

Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

### 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 ancianos deben recibir una dosis menor (ver apartado 4.2 “Posología y forma de administración”). 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.

Las benzodiazepinas no 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.

### Riesgo de uso concomitante con opioides

El uso concomitante de Diazepam y opioides puede dar lugar a sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas con opioides se reserva a pacientes para los cuales no hay tratamientos alternativos posibles. Si se decide prescribir Diazepam concomitantemente con opioides, debe utilizarse la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (véase también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben someterse a un control para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando proceda) para que tengan en cuenta estos síntomas (véase la sección 4.5).

#### Advertencias sobre excipientes

##### **Diazepan Prodes 2,5 mg comprimidos:**

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.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene tartrazina. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

##### **Diazepan Prodes 5 mg comprimidos, Diazepan Prodes 10 mg comprimidos y Diazepan Prodes 25 mg comprimidos:**

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.

##### **Diazepan Prodes 2 mg/ml gotas solución oral:**

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene 50 % de etanol que se corresponde a 0,4 g por ml.

Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

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

La cantidad de alcohol en este medicamento puede alterar los efectos de otros medicamentos.

La cantidad de alcohol en este medicamento puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepressivos, analgésicos narcóticos, antiépilépticos, 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.

La eliminación metabólica de la fenitoína se ve también afectada si se administra conjuntamente con diazepam. Las variaciones en este caso son imprevisibles ya que las concentraciones plasmáticas de fenitoína pueden verse aumentadas con signos de toxicidad, o bien pueden disminuir o quedarse estables. Una administración conjunta requiere una vigilancia de las mismas.

Opioides: El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como Diazepam con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo del SNC aditivo. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitada (véase la sección 4.4)

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

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.

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.

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

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

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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.

#### **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.

##### **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 apartado 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

##### **Depresión**

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

### **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 severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

### **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 (ver apartado 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

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

## **4.9. Sobredosis**

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis con diazepam no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).

En el manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre se debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

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

La sobredosificación 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**

Grupo farmacoterapéutico: Tranquilizantes, código ATC: N05B A01

El diazepam es un derivado benzodiazepínico que actúa sobre el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo. No produce una acción de bloqueo autonómico periférico ni efectos secundarios extrapiramidales, como ocurre con la clorpromacina y la reserpina. En el hombre, el diazepam presenta efectos ansiolíticos, relajantes musculares, anticonvulsivantes, sedantes y amnésicos.

### **Acción ansiolítica**

La actividad ansiolítica del diazepam se debe a su capacidad de incrementar la actividad inhibitora del GABA, ya sea directamente sobre el cerebro límbico o bien, indirectamente, inhibiendo la actividad serotoninérgica de los núcleos del rafe que proyectan hacia la amígdala y el hipocampo. El diazepam deprime la actividad neuronal basal y, también, su capacidad de respuesta frente a la estimulación eléctrica. Dado el papel que el hipocampo, el septo y la amígdala desempeñan en la ansiedad, se puede relacionar la actividad ansiolítica con la acción depresora ejercida selectivamente a este nivel.

### **Acción miorrelajante**

El diazepam y otras benzodiazepinas producen relajación de la musculatura esquelética en estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos. La acción miorrelajante se ejerce sobre el SNC (no en la placa motriz ni en el músculo) a varios niveles:

- a) en la propia médula espinal, donde facilita fenómenos de inhibición presináptica;
- b) en la formación reticular activadora descendente del tronco del encéfalo;
- c) en los ganglios basales, y
- d) en el cerebelo.

La acción miorrelajante se observa con dosis que también producen sedación, lo que puede limitar su utilidad.

### **Acción anticonvulsivante**

Las benzodiazepinas, en general, ejercen una acción anticonvulsivante generalizada que se aprecia tanto frente a convulsiones provocadas por agentes tóxicos (toxinas bacterianas y fármacos proconvulsivantes tipo cardiazol), como en las convulsiones febriles y en el síndrome de provocado por el alcohol y los barbitúricos. Esta acción requiere, por lo general, altas concentraciones cerebrales; su eficacia es similar a la de los barbitúricos, pero al tener las benzodiazepinas un índice terapéutico más favorable, su empleo es más seguro.

### **Acción hipnótica**

En general, las benzodiazepinas provocan un sueño que difiere del fisiológico por la ausencia de las etapas 3 y 4 y disminución de la etapa 1, mientras que la etapa 2 del sueño no-REM aumenta de forma significativa.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La absorción gastrointestinal del diazepam administrado por vía oral es rápida y prácticamente completa (99%).

La distribución de este compuesto es extensa y rápida, particularmente a hígado y cerebro. El diazepam atraviesa la barrera placentaria siendo la concentración en la leche materna 10 veces menor que en el plasma de la madre.

La  $T_{máx}$  del diazepam, administrado por vía oral, se alcanza a los 30-90 minutos. Su unión a proteínas plasmáticas es del 98%. Presenta una distribución bifásica, con una fase de distribución rápida, seguida de una eliminación terminal prolongada, de hasta dos días. Su  $t_{1/2}$  de distribución es de 7 a 10 horas y su  $V_D$  de 1,1 l/kg. Es extensamente metabolizado a nivel hepático, produciendo metabolitos como nordiazepam y temazepam. Ambos productos se convierten en oxazepam, el cual, antes de su excreción urinaria, se combina con ácido glucurónico.



El producto se elimina mayoritariamente en la orina en forma de metabolitos y en un 1% en forma inalterada. La  $t_{1/2}$  de eliminación del diazepam es de 1 a 2 días. En individuos con insuficiencia renal y/o hepática, en ancianos, neonatos y jóvenes la  $t_{1/2}$  de eliminación.

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

El diazepam, administrado a animales, tiene actividad sobre distintas partes del sistema límbico, tálamo e hipotálamo, e induce efectos tranquilizantes. El diazepam, al contrario que clorpromazina y reserpina, no ha mostrado una acción bloqueante del sistema periférico autónomo, ni tampoco efectos secundarios extrapiramidales; no obstante, los animales tratados con diazepam sí muestran ataxia transitoria a dosis elevadas. Los ensayos realizados en perros han mostrado, además, efectos depresores cardiovasculares transitorios. Los ensayos a largo plazo en ratas no revelan ninguna alteración en la función endocrina.

Administrado por vía oral, diazepam tiene una  $DL_{50}$  de 750 mg/kg en ratón y de 2000 mg/kg en rata.

#### Mutagenicidad

En la revisión sobre la toxicología genética del diazepam se han encontrado resultados contradictorios entre distintos autores, particularmente en los ensayos in vivo, haciendo difícil una conclusión definitiva sobre el potencial clastogénico de este principio activo.

El efecto tóxico positivo sobre el huso mitótico en todos los sistemas “in vitro” indica toxicidad de acción directa sobre el huso.

La literatura revisada también parece indicar un cierto efecto clastogénico en células de mamíferos, tanto “in vitro” como “in vivo”. En la revisión efectuada se valora, asimismo, el oxazepam que es un metabolito del diazepam. Los resultados acerca de su posible actividad clastogénica o mutagénica también indican conclusiones no definitivas.

Los autores señalan que esta diversidad de resultados puede ser debida a diferentes factores como tipo de ensayo, criterio de medida de la aberración cromosómica, metodología, pureza del principio activo, etc. También concluyen que esta falta de concordancia de resultados indica que la especificidad farmacocinética, metabólica, tisular y de especies puede tener un papel importante en los ensayos de clastogenicidad y mutagenicidad “in vivo” e “in vitro”.

#### Carcinogénesis

Diazepam mostró efectos carcinogénicos en experimentación animal. Produjo aceleración del crecimiento tumoral en ratas (Horrobin and Trosko 1981) y ratones (Diwan et al 1986).

Ratones macho que recibieron en la dieta 75 mg/kg/día de diazepam, durante 80-104 semanas, mostraron un incremento en la incidencia de tumores hepáticos malignos (De la Iglesia et al 1981). Oxazepam, metabolito mayoritario, también produjo tumores hepáticos en ratones cuando se administró por vía oral (IARC 1982).

Estudios realizados por el “National Toxicology Program” con oxazepam en ratas F344/N durante dos años o bien 6 meses y el resto del tiempo sin tratamiento, mostraron evidencias no concluyentes en machos y ausencia de actividad carcinogénica en hembras.

Si bien en humanos se había especulado sobre su posible relación con neoplasias mamarias, estudios posteriores muestran una asociación negativa entre el cáncer de mama relacionado con nódulos linfáticos y la utilización de diazepam.

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó en 1996 al diazepam dentro de la categoría 3, lo que significa que la evidencia de actividad carcinogénica, tanto en animales como en humanos, es insuficiente.

### **Teratogenicidad y efectos sobre la reproducción**

Estudios realizados en ratas que recibieron diazepam por vía oral, a dosis de 1, 10, 80 y 100 mg/kg durante periodos de 60 a 228 días antes del apareamiento, muestran que las ratas que recibieron 100 mg/kg presentaron una disminución en el número de gestaciones y de la descendencia. Estos efectos se pueden atribuir a la prolongada actividad sedante, produciendo una disminución del interés a la hora del apareamiento y en el cuidado de la cría. La supervivencia de las ratas recién nacidas de madres tratadas con dosis inferiores a 100 mg/kg fue normal. Numerosas crías tanto del grupo de control como del experimental, mostraron defectos a nivel esquelético y también en otros órganos.

Estudios realizados en ratones macho a los que se administró por vía oral 0,5 mg/día, durante 15 días en un estudio posterior de la espermatogénesis, mostraron alteraciones en el tamaño y la forma de la cabeza del espermatozoide entre las semanas 1-6 post-tratamiento.

Estudios adicionales realizados en ratas que recibieron hasta 80 mg/kg/día no revelaron efectos teratogénicos en la descendencia.

Estudios en conejos a los que se administró dosis de 1, 2, 5 y 8 mg/kg, desde el día 6 al 18 de gestación, no mostraron efectos sobre la reproducción ni alteraciones teratogénicas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### **DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos:**

- Lactosa
- Almidón de maíz
- Croscarmelosa de sodio
- Povidona (E-1201)
- Sílice coloidal
- Estearato de magnesio (E-470b)
- Talco
- Tartrazina (E-102)

#### **DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos:**

- Lactosa
- Almidón de maíz
- Croscarmelosa de sodio
- Povidona (E-1201)
- Sílice coloidal
- Estearato de magnesio (E-470b)
- Talco

#### **DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos:**

- Lactosa
- Almidón de maíz
- Povidona (E-1201)
- Sílice coloidal
- Estearato de magnesio (E-470b)
- Talco
- Croscarmelosa de sodio

- Indigotina (E-132)

#### **DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos:**

- Lactosa
- Almidón de maíz
- Povidona (E-1201)
- Sílice coloidal
- Croscarmelosa de sodio
- Estearato de magnesio (E-470b)
- Talco
- Eritrosina (E-127)

#### **DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral:**

- Sacarosa
- Sacarina de sodio
- Etanol
- Agua purificada

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral : 6 meses tras la primera apertura del frasco.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

- DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos: envase conteniendo 40 comprimidos en dos blisters de PVC/Aluminio
- DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos: envase conteniendo 30 comprimidos y envase clínico conteniendo 100 comprimidos, en un blister de PVC/Aluminio
- DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos: envase conteniendo 30 comprimidos y envase clínico conteniendo 100 comprimidos, en un blister de PVC/Aluminio
- DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos: envase conteniendo 20 comprimidos en un blister de PVC/Aluminio
- DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral se presenta en forma de:
  - frasco de vidrio topacio conteniendo 30 ml de solución con un tapón child-proof con obturador montado. La parte externa es de polipropileno (PP), y tanto el obturador como la rosca interior son de polietileno. Se incluye una jeringa dosificadora de 3 ml graduada que permite incrementos de 0.125 ml (0.25 mg) para su correcta dosificación.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No son necesarias instrucciones al respecto.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

KERN PHARMA, S.L  
Polígono Ind. Colón II,  
Venus, 72  
08228 Terrassa (Barcelona)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos: 42.003  
DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos: 39.693  
DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos: 39.692  
DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos: 48.242  
DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral: 41.598

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

DIAZEPAN PRODES 2,5 mg comprimidos:  
Fecha de la primera autorización: 19/10/1965  
Fecha de la última renovación: 30/09/2008

DIAZEPAN PRODES 5 mg comprimidos:  
Fecha de la primera autorización: 19/05/1964  
Fecha de la última renovación: 30/09/2008

DIAZEPAN PRODES 10 mg comprimidos:  
Fecha de la primera autorización: 19/05/1964  
Fecha de la última renovación: 30/09/2008

DIAZEPAN PRODES 25 mg comprimidos:  
Fecha de la primera autorización: 30/07/1969  
Fecha de la última renovación: 30/09/2008

DIAZEPAN PRODES 2 mg/ml solución oral:  
Fecha de la primera autorización: 5/10/1965  
Fecha de la última renovación: 30/09/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Septiembre 2020.