

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diazepam Aurovitas Spain 5 mg comprimidos EFG
Diazepam Aurovitas Spain 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de diazepam.
Cada comprimido contiene 10 mg de diazepam.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido de 5 mg contiene 165,1 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 10 mg contiene 160,1 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Diazepam Aurovitas Spain 5 mg comprimidos: comprimidos redondos, planos, de color blanco o casi blanco, de 8 mm de diámetro marcado con “5” en una cara y una línea de fractura en la otra cara.

Diazepam Aurovitas Spain 10 mg comprimidos: comprimidos redondos, planos, de color blanco o casi blanco, de 8 mm de diámetro marcado con “10” en una cara y una línea de fractura en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Adultos:

- Tratamiento sintomático de la 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.
- Tratamiento sintomático de la privación alcohólica

Adultos y niños mayores de 6 años:

Tratamiento sintomático de espasmos musculoesqueléticos (inflamación de los músculos y articulaciones, traumas) incluyendo espasticidad originada por trastornos de las neuronas motoras superiores (como parálisis cerebral y paraplejía, así como la atetosis y el síndrome de rigidez generalizada).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo. Se debe comenzar con la mínima dosis eficaz aumentándose hasta que se alcance el efecto óptimo.

La duración del tratamiento de la ansiedad debe ser lo más corto posible (ver sección 4.4). Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. En general, el tratamiento no debe durar más de 8 a 12 semanas, incluyendo la retirada gradual.

En ciertos casos, puede ser necesario un tratamiento más prolongado; en este caso, no debería producirse sin tener lugar una re-evaluación del estado del paciente.

La eficacia del tratamiento a largo plazo (> 6 meses) no ha sido evaluada por estudios clínicos sistemáticos.

Este medicamento se toma generalmente por la tarde o por la noche.

Adultos

- Síntomas de ansiedad: 10 mg al día (2,5 mg por la mañana y 2,5 mg por la tarde y 5 mg por la noche).
- Síndrome de privación alcohólica: 10 mg, 3 o 4 veces durante las primeras 24 horas reduciéndose a 5 mg 3 o 4 veces al día, según sea necesario.
- Tratamiento de la espasticidad: 2 mg a 10 mg, 3 o 4 veces al día.

Población pediátrica

Diazepam no está recomendado en niños menores de 6 años debido a posibles dificultades para tragar. Existen formas farmacéuticas más adecuadas para niños pequeños.

La administración a niños menores de 6 años solo debe realizarse tras decisión médica y bajo estricta supervisión de un especialista (pediatra, neurólogo, psiquiatra, anestesista e intensivista) que determinarán la dosis adecuada.

- Tratamiento de la espasticidad en niños mayores de 6 años y adolescentes:

La dosis habitual es:

Niños de 6-12 años: 5 mg, 2 veces al día.

Niños de entre 12-18 años de edad: 10 mg, 2 veces al día.

No se recomienda el tratamiento crónico.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se debe iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible (2 a 2,5 mg, una o dos veces al día) aumentándola gradualmente, según necesidad y tolerancia. Se debe monitorizar periódicamente a estos pacientes al inicio del tratamiento con el fin de reducir al mínimo la dosis y/o la frecuencia de administración para evitar sobredosis por acumulación.

Insuficiencia renal

Normalmente no es necesario un ajuste de dosis. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar con diazepam a pacientes con insuficiencia renal.

Se deben evitar benzodiazepinas y sus metabolitos activos como diazepam en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Insuficiencia hepática

Estos pacientes deben recibir una dosis reducida que se controlará regularmente al inicio del tratamiento con el fin de ajustar la dosis y la frecuencia de administración para evitar sobredosis por acumulación.

Pacientes con sobrepeso

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con sobrepeso tienen una cinética diferente en comparación con los de un peso normal. En los tratamientos a largo plazo, los pacientes con sobrepeso requieren tiempos de tratamiento significativamente superiores a los pacientes con peso normal antes de que se alcance el efecto máximo. Del mismo modo, en los tratamientos crónicos en pacientes con sobrepeso, el efecto terapéutico y los efectos adversos, incluyendo los síntomas de abstinencia, pueden aparecer en períodos más largos después de la interrupción del tratamiento (ver sección 5.2).

Forma de administración

Via oral

4.3. Contraindicaciones

Diazepam está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática grave (riesgo de encefalopatía).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento de primera línea para la psicosis.

No se deben utilizar las benzodiazepinas en monoterapia para tratar la depresión o la ansiedad asociada a la depresión (puede inducir al suicidio en estos pacientes).

Amnesia

Se puede producir amnesia anterógrada (ver también sección 4.8), incluso si las benzodiazepinas se usan dentro del rango de dosis normal, aunque esto ocurre especialmente con dosis altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con un comportamiento inadecuado.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento de la ansiedad debe ser lo más corta posible (ver sección 4.2) y no debe durar más de 8-12 semanas, incluyendo el proceso de reducción progresiva. No se debe prolongar la duración sin volver a evaluar el estado del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al inicio del tratamiento que éste será de duración limitada y explicar con detalle cómo se reducirá progresivamente la dosis. Por otra parte, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad del fenómeno de rebote, lo que reducirá la ansiedad sobre los síntomas que puedan producirse mientras se retira el medicamento. Cuando se utilizan benzodiazepinas de larga duración, es importante no cambiar a una benzodiazepina de corta duración, ya que se pueden desarrollar síntomas de abstinencia.

Reacciones paradójicas y psiquiátricas

Se han notificado reacciones paradójicas (por ejemplo, inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, furor, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre el comportamiento) con el uso de las benzodiazepinas. Estas reacciones se observan con mayor frecuencia en el tratamiento de niños y pacientes de edad avanzada y deberían dar lugar a la interrupción del tratamiento.

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Se debe evitar el uso concomitante de diazepam con alcohol y/o depresores del SNC. El uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de diazepam incluyendo la sedación grave y la depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver sección 4.5 y 4.9).

Historial médico de abuso de alcohol o drogas

Diazepam debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Se debe evitar el uso de diazepam en pacientes con dependencia a depresores del SNC como el alcohol, excepto para el tratamiento de síntomas de retirada agudos.

La monitorización del paciente es esencial durante el tratamiento con el fin de minimizar la dosis y/o la frecuencia de administración para evitar sobredosis debido a acumulación.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de larga duración, es importante no cambiar a una benzodiazepina de corta duración, ya que se pueden desarrollar síntomas de abstinencia.

Riesgos por el 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 o medicamentos relacionados como diazepam con opioides debe reservarse para los pacientes en los que las opciones alternativas de tratamiento no son posibles. Si se decide prescribir concomitantemente diazepam con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y su entorno para que conozcan estos síntomas (ver sección 4.5).

Tolerancia

Se puede desarrollar una cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos después del uso repetido de benzodiazepinas durante algunas semanas.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de diazepam en pacientes pediátricos menores de 6 meses. Diazepam se debe administrar a los niños con extrema precaución y sólo cuando no estén disponibles otras alternativas terapéuticas.

Los niños tienen una mayor sensibilidad a los efectos de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central. En este grupo de pacientes, una metabolización incompleta no podría evitar o reducir la producción de metabolitos inactivos. La duración del tratamiento en niños debe ser tan corto como sea posible.

Grupos de pacientes específicos

Los pacientes con miastenia gravis a los que se les ha prescrito diazepam deben tener cuidado debido a la debilidad muscular preexistente.

También se recomienda utilizar una dosis menor en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica debido al riesgo de depresión respiratoria.

Los pacientes de edad avanzada y debilitados deben recibir una dosis reducida (ver sección 4.2). En caso de insuficiencia renal y/o hepática, es necesaria una reducción de la dosis. Se recomienda controlar los recuentos sanguíneos y la función hepática durante el tratamiento a largo plazo.

La interrupción repentina del tratamiento con diazepam en pacientes con epilepsia puede producir un ataque epiléptico.

Diazepam se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca o respiratoria.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede conducir a una dependencia física o mental (ver sección 4.8). El riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o de drogas o en pacientes con trastornos de la personalidad.

Retirada

Una vez que ha desarrollado dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia. Éstos pueden consistir en dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad o agresión. En casos graves, pueden aparecer los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones epilépticas.

Ansiedad de rebote

En la retirada del tratamiento, se puede producir un síndrome transitorio con los mismos síntomas que condujeron al tratamiento con una benzodiazepina de forma aumentada. Se puede acompañar por otras reacciones que incluyen cambios del estado de ánimo, trastornos de ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Dado que el riesgo de fenómenos de abstinencia / fenómenos de rebote es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda reducir la dosis gradualmente.

Advertencia

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

Si se usa diazepam con otros agentes de acción central, se debe considerar cuidadosamente la farmacología de los agentes empleados, particularmente los medicamentos que pueden potenciar o ser potenciados por la acción de diazepam, como neurolépticos, ansiolíticos/sedantes, hipnóticos, antidepresivos, anticonvulsivos, antihistamínicos sedantes, antipsicóticos, anestésicos para la anestesia general y analgésicos narcóticos. El uso concomitante puede aumentar los efectos sedantes y causar depresión de las funciones respiratorias y cardiovasculares.

Uso concomitante no recomendado

Alcohol

No se debe consumir alcohol durante el tratamiento con diazepam debido a la potenciación de la inhibición del SNC y el aumento de la sedación (ver sección 4.4).

Combinación con depresores del SNC

Buprenorfina

La combinación de buprenorfina con benzodiazepinas puede causar la muerte por depresión respiratoria. Se debe evitar el uso incorrecto. Si se requiere el uso concomitante, se debe considerar la reducción de la dosis de uno o ambos agentes.

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 depresor aditivo sobre el SNC. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver sección 4.4).

Clozapina

Mecanismo: sinergismo farmacodinámico.

Efecto: hipotensión grave, depresión respiratoria, pérdida del conocimiento, enfermedad respiratoria potencialmente mortal y/o paro cardíaco. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante y debe ser evitado.

Analgésicos narcóticos

El uso concomitante de analgésicos narcóticos puede promover la dependencia psíquica debido a la potenciación de los efectos euforizantes.

Fenobarbital

Mecanismo: Aumento de la inhibición del SNC.

Efecto: Aumenta el riesgo de sedación y depresión respiratoria.

Otros medicamentos de acción central tales como alcaloides de opio y sus derivados que se utilizan como supresores de la tos, barbitúricos, baclofeno, talidomida, pizotifeno y antihipertensivos de acción central pueden o potenciar o pueden ser potenciados por la acción del diazepam.

Especial precaución con el uso concomitante

Relajantes musculares (suxametonio, tubocurarina)

Mecanismo: Posible antagonismo farmacodinámico.

Efecto: modificación de la intensidad del bloqueo neuromuscular.

Teofilina

Mecanismo: El mecanismo propuesto es el de la unión competitiva de teofilina a los receptores de adenosina del cerebro.

Efecto: neutralización de los efectos farmacodinámicos de diazepam, por ejemplo, reducción de la sedación y efectos psicomotores.

Interacciones farmacocinéticas

Diazepam se metaboliza principalmente en los metabolitos farmacológicamente activos N-desmetildiazepam, 3-hydroxydiazepam (temazepam) y oxazepam. El metabolismo oxidativo de diazepam está mediado por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A. Los resultados de los estudios *in vivo* en voluntarios han confirmado los observados *in vitro*.

Oxazepam y temazepam se conjugan posteriormente al ácido glucurónico. Los sustratos del CYP3A4 y/o CYP2C19 pueden cambiar potencialmente la farmacocinética del diazepam. Los medicamentos tales como atazanavir, cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina, omeprazol, disulfiram, isoniazida, propranolol, ticlopidina y rifampicina inhiben CYP3A y CYP2C19 y pueden aumentar la acción de

diazepam aumentar y prolongar la sedación. Inductores enzimáticos como rifampicina, *Hypericum perforatum* y ciertos antiepilépticos pueden dar lugar a una disminución sustancial de las concentraciones plasmáticas de diazepam.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de diazepam

Uso concomitante no recomendado

Inductores

Carbamazepina

Mecanismo: carbamazepina es un inductor conocido del CYP3A4 y aumenta el metabolismo hepático de diazepam. Esto puede resultar un mayor aclaramiento plasmático de hasta tres veces superior y una semivida de diazepam más corta.

Efecto: reducción del efecto de diazepam.

Fenobarbital

Mecanismo: fenobarbital es un inductor conocido del CYP3A4 y aumenta el metabolismo hepático de diazepam.

Efecto: reducción del efecto de diazepam.

Fenitoína

Mecanismo: fenitoína es un inductor conocido del CYP3A4 y aumenta el metabolismo hepático de diazepam.

Efecto: reducción del efecto de diazepam.

Rifamicinas (rifampicina)

Mecanismo: rifampicina es un potente inductor del CYP3A4 y aumenta sustancialmente el metabolismo hepático y el aclaramiento de diazepam. En un estudio con voluntarios sanos tras la administración de 600 mg o 1,2 g de rifampicina al día durante 7 días, el aclaramiento de diazepam se incrementó aproximadamente cuatro veces. La administración concomitante con rifampicina da lugar a una disminución de la concentración de diazepam.

Efecto: reducción del efecto de diazepam. Se debe evitar el uso concomitante de rifampicina y diazepam.

Inhibidores

Agentes antivirales (atazanavir, ritonavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Mecanismo: los agentes antivirales pueden inhibir la vía metabólica CYP3A4 de diazepam.

Efecto: Aumenta el riesgo de sedación y depresión respiratoria. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante o reducir la dosis de diazepam.

Azoles (fluconazol, ketoconazol, voriconazol)

Mecanismo: aumento de la concentración plasmática de benzodiazepinas debido a la inhibición del CYP3A4 y/o vía metabólica CYP2C19.

Fluconazol: La administración concomitante con fluconazol 400 mg el primer día y 200 mg el segundo día aumentó 2,5 veces el AUC administrando una dosis única oral de 5 mg de diazepam y prolongó la semivida de 31 horas a 73 horas.

Ketoconazol: ketoconazol puede aumentar la acción de diazepam y aumentar el riesgo de somnolencia.

Voriconazol: Un estudio con voluntarios sanos encontró que 400 mg de voriconazol dos veces al día el primer día y 200 mg dos veces al día el segundo día aumentó 2,2 veces el AUC de una dosis única de 5 mg por vía oral de diazepam y prolongó la semivida de 31 horas a 61 horas.

Efecto: Aumenta el riesgo de efectos no deseados y toxicidad de la benzodiazepina. Se debe evitar el uso concomitante o reducir la dosis de diazepam.

Fluvoxamina

Mecanismo: fluvoxamina inhibe el CYP3A4 y el CYP2C19 que produce la inhibición del metabolismo oxidativo de diazepam. La administración concomitante con fluvoxamina produce un aumento de la semivida y un incremento de la concentración plasmática aproximado del 190% (AUC) de diazepam.

Efecto: somnolencia, disminución del rendimiento psicomotor y de memoria. Preferiblemente, se deben utilizar benzodiazepinas que se metabolizan a través de una vía no oxidativa.

Especial precaución con el uso concomitante

Inductores

Corticosteroides

Mecanismo: El uso crónico de corticosteroides puede causar un aumento en el metabolismo de diazepam debido a la inducción del citocromo P450 isoenzima CYP3A4, o de las enzimas responsables de la glucuronidación.

Efecto: reducción del efecto de diazepam.

Inhibidores

Cimetidina

Mecanismo: cimetidina inhibe el metabolismo hepático de diazepam, reduce su aclaramiento y prolonga su semivida. En un estudio donde se administraron 300 mg de cimetidina cuatro veces al día durante 2 semanas, el nivel plasmático de diazepam combinado y su metabolito activo, desmetildiazepam, se incrementó en un 57%, pero los tiempos de reacción y otras pruebas motoras e intelectuales no se vieron afectadas.

Efectos: Aumento de la acción de diazepam y el aumento de riesgo de somnolencia. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de diazepam.

Disulfiram

Mecanismo: Reducción del metabolismo de diazepam que produce un aumento de la semivida y un aumento de las concentraciones plasmáticas de diazepam. La eliminación más lenta de los metabolitos N-desmetil de diazepam puede dar lugar a efectos sedantes notables.

Efecto: Aumento del riesgo de inhibición del SNC como sedación.

Esomeprazol

Mecanismo: esomeprazol inhibe la vía metabólica del CYP2C19. La administración concomitante produce un aumento de la semivida y un aumento de las concentraciones plasmáticas (AUC) de diazepam en un 80% aproximadamente.

Efecto: aumento del efecto de diazepam. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de diazepam.

Fluoxetina

Mecanismo: fluoxetina inhibe el metabolismo de diazepam a través de CYP2C19 y otras vías, dando lugar a concentraciones plasmáticas elevadas y disminuyendo el aclaramiento de diazepam.

Efecto: aumento del efecto de diazepam. Se debe vigilar estrechamente el uso concomitante.

Zumo de pomelo

Mecanismo: Se cree que el zumo de pomelo inhibe el CYP3A4 y aumenta la concentración plasmática de diazepam. La C_{max} se incrementa en 1,5 veces y el AUC en 3,2 veces.

Efecto: Posible aumento del efecto de diazepam.

Isoniazida

Mecanismo: isoniazida inhibe la vía metabólica CYP2C19 y CYP3A4 de diazepam.

La administración concomitante con 90 mg de isoniazida dos veces al día durante 3 días, produjo un aumento en la semivida de eliminación de diazepam y un aumento de la concentración plasmática de diazepam (AUC) de un 35%.

Efecto: aumento del efecto de diazepam.

Itraconazol

Mecanismo: aumento de la concentración plasmática de diazepam debido a la inhibición de la vía metabólica del CYP3A4. En un estudio con voluntarios sanos que recibieron 200 mg de itraconazol al día durante 4 días, el AUC aumentó en un 15% con una sola dosis oral de 5 mg de diazepam, pero no se encontró ninguna interacción clínicamente significativa según lo determinado en las pruebas de rendimiento psicomotor.

Efecto: Posible aumento del efecto de diazepam.

Omeprazol

Mecanismo: omeprazol inhibe la vía metabólica del CYP2C19. Omeprazol prolonga la semivida de eliminación y aumenta las concentraciones plasmáticas (AUC) de diazepam. El efecto se observa con metabolizadores rápidos del CYP2C19, pero no con metabolizadores lentos, produciendo un aclaramiento de diazepam menor.

Efectos: aumento de la acción de diazepam. Puede ser necesaria la reducción de la dosis de diazepam.

Anticonceptivos orales

Mecanismo: inhibición del metabolismo oxidativo de diazepam.

Efecto: aumento de los efectos del diazepam.

Otros

Cisaprida

Mecanismo: Aceleración de la absorción.

Efecto: Aumento temporal de los efectos sedantes de diazepam administrado por vía oral.

Ketamina

Mecanismo: diazepam inhibe competitivamente el metabolismo de ketamina, debido a procesos oxidativos similares. La premedicación con diazepam produce un aumento de la semivida de ketamina resultando un aumento de su efecto.

Efecto: aumento de la sedación.

Levodopa

Mecanismo: desconocido.

Efecto: En un número pequeño de casos notificados, el uso de diazepam produjo una disminución de los efectos de levodopa.

Ácido valproico

Mecanismo: valproato desplaza a diazepam de sus sitios de unión a la albúmina plasmática e inhibe su metabolismo.

Efecto: aumento de las concentraciones séricas de diazepam.

El uso concomitante de diazepam y ácido valproico aumenta el riesgo de psicosis.

Efectos de diazepam sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Fenitoína

Mecanismo: diazepam puede aumentar, disminuir o no cambiar el metabolismo de fenitoína de forma impredecible.

Efecto: aumento o disminución de la concentración sérica de fenitoína. Se deben vigilar estrechamente las concentraciones de fenitoína cuando se inicie o se interrumpa el tratamiento con diazepam.

Anticonceptivos orales

Mecanismo - efecto sobre los anticonceptivos orales: La administración concomitante de diazepam y anticonceptivos orales combinados pueden producir sangrado. Se desconoce el mecanismo de esta reacción.

Efecto sobre los anticonceptivos orales: se ha notificado sangrado intermitente, pero no fallos en la anticoncepción.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad de diazepam en el embarazo humano. Se ha sugerido un aumento en el riesgo de malformación congénita asociado con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. Una revisión de los eventos adversos espontáneos notificados no mostró una incidencia superior a la que se esperaría encontrar en una población no tratada. Las benzodiazepinas no deben usarse durante el embarazo a menos que no exista una alternativa más segura. Antes de administrar diazepam durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, -como con cualquier otro medicamento- se evaluarán los riesgos para el feto en relación con los beneficios terapéuticos esperados para la madre.

La administración continua de benzodiazepinas durante el embarazo puede causar hipotensión, insuficiencia respiratoria e hipotermia en el lactante. La aparición de síntomas de abstinencia en lactantes se ha informado ocasionalmente con esta clase de fármacos.

Se debe tener precaución si se usa diazepam durante el trabajo de parto, ya que una sola dosis alta puede producir irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal, hipotonía, mala succión, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el recién nacido. Además, se debe tener en cuenta que el sistema enzimático implicado en la degradación del medicamento todavía no está completamente desarrollado en los lactantes (especialmente en bebés prematuros).

Lactancia

Dado que diazepam se excreta por la leche materna, no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales han mostrado una disminución en la tasa de embarazo y una reducción en el número de crías supervivientes en ratas a dosis altas (ver sección 5.3). No hay datos en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La sedación, amnesia y deterioro de las habilidades motoras puede afectar a su habilidad para conducir y utilizar máquinas. Los periodos de sueño insuficiente pueden aumentar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente son la fatiga, la somnolencia, la apatía y debilidad muscular. Estos efectos adversos suelen estar relacionados con la dosis. Se producen predominantemente al inicio del tratamiento, pero por lo general desaparecen con la administración repetida.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas pueden producirse.

La siguiente tabla se basa en la experiencia posterior a la comercialización y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Los grupos de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$), muy raro ($\leq 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	frecuentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10.000$ to $< 1/1.000$)	Muy raras ($< 1/10.000$)	frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						Discrasia sanguínea, agranulocitosis
Trastornos Psiquiátricos						Confusión y desorientación, pobreza emocional, depresión, aumento o disminución de la libido. Reacciones psiquiátricas y paradójicas como inquietud,

						irritabilidad, agresividad, delirio, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos
Trastornos del sistema nervioso						Ataxia que incluye inestabilidad al caminar, disartria, dolor de cabeza, temblores, mareos, disminución del estado de alerta, dificultad para concentrarse, amnesia anterógradab, somnolencia ^c
Trastornos oculares						Diplopía, visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto						Vértigo
Trastornos cardíacos						Insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco, depresión circulatoria, frecuencia cardíaca irregular
Trastornos vasculares						Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						Depresión respiratoria incluyendo paro respiratorio
Trastornos gastrointestinales						Náuseas, sequedad de

						boca, aumento de la salivación, estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales
Trastornos hepatobiliares						Ictericia, transaminasas elevadas, fosfatasa alcalina elevada en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						Reacciones cutáneas (erupción cutánea, urticaria, picor, erupción eritematosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme ^d)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						Debilidad muscular ^c
Trastornos renales y urinarios						Retención urinaria, incontinencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						Fatiga
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos						Caídas y fracturas asociadas ^e

^a Se debe interrumpir el tratamiento con diazepam si se presentan tales síntomas. Es más probable que ocurran en niños y ancianos.

^b Puede ocurrir amnesia anterógrada usando dosis terapéuticas, el riesgo aumenta con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con un comportamiento inapropiado.

^c Estas reacciones son generalmente la somnolencia está relacionada con la dosis. Ocurre predominantemente al comienzo de la terapia, pero generalmente desaparece con la administración repetida.

^d En la mayoría de los casos de reacciones cutáneas graves, la medicación concomitante y los pacientes con alteración del estado general se han considerado factores de confusión importantes.

^e Existe un mayor riesgo de caídas y fracturas asociadas en pacientes que toman sedantes concomitantes (incluido el alcohol) y pacientes de edad avanzada que usan benzodiazepinas.

El uso crónico (incluso a dosis terapéuticas) puede producir desarrollo de dependencia física. Una vez que se ha desarrollado dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se han notificado casos de abuso de benzodiazepinas.

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: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

En todos los casos de sobredosis se debe evaluar si están involucrados múltiples agentes, por ejemplo, intentos de suicidio. Los síntomas de sobredosis son más pronunciados en presencia de alcohol o drogas, causando una depresión del sistema nervioso central.

Síntomas

Las benzodiazepinas pueden provocar somnolencia, ataxia, disartria, nistagmo. Una sobredosis de diazepam rara vez es mortal si se toma solo, pero puede conducir a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce un coma, por lo general dura unas pocas horas, pero se puede prolongar y repetir cíclicamente, sobre todo en pacientes de edad avanzada. El efecto depresor respiratorio de las benzodiazepinas es más graves en pacientes con enfermedad respiratoria. Las benzodiazepinas aumentan los efectos de otros depresores del SNC como el alcohol.

Tratamiento

Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. Los pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para, los efectos cardiovasculares, respiratorios y del sistema nervioso central. Se puede administrar un tratamiento con carbón activado dentro de las primeras 1-2 horas para reducir la absorción en las primeras etapas de la intoxicación. El carbón activado se debe administrar protegiendo las vías respiratorias si el paciente está inconsciente. Se debe considerar el lavado gástrico en caso de ingestión múltiple aunque esto no es medida rutinaria.

Se puede considerar el uso de flumazenilo, un antagonista específico del receptor de benzodiazepinas, si la depresión del sistema nervioso central es grave. Se debe administrar flumazenilo únicamente bajo estrecha vigilancia. Debido a la corta semivida de flumazenilo (aproximadamente 1 hora), el seguimiento de la situación clínica del paciente es esencial. Flumazenilo debe administrarse con extrema precaución en el caso de intoxicación por mezcla con agentes que disminuyan el umbral de convulsiones (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos, derivados de benzodiazepinas, código ATC: N05BA01.

Las benzodiazepinas tienen efectos ansiolíticos, hipnosedantes, miorelajantes y anticonvulsivantes. Las benzodiazepinas mejoran las propiedades inhibitorias neuronales del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Diazepam se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente 30-90 minutos después de la ingestión oral. La absorción se retrasa y disminuye cuando se administra con una comida rica en grasas. Los alimentos producen tiempos de retardo de aproximadamente 45 minutos, en comparación con 15 minutos durante el ayuno. También hay un aumento en el tiempo medio para alcanzar concentraciones máximas de aproximadamente 2,5 horas en presencia de alimentos en comparación con 1,25 horas en ayunas. Esto se traduce en una disminución media de la C_{max} del 20%, además de una disminución del 27% en el AUC (rango 15% a 50%) cuando se administra con alimentos.

Distribución

Después de la administración oral de 5 mg de diazepam se alcanza la concentración sérica máxima de aprox. 176 ng/ml después de ½-1 hora. Además la distribución implica una reducción importante en la concentración plasmática de 2-4 horas. Diazepam y sus metabolitos se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas (diazepam 98%). Diazepam y sus metabolitos atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria y también se encuentran en la leche materna en concentraciones de aproximadamente una décima parte de las del plasma materno (ver sección 4.6). El volumen de distribución en el estado estacionario es de 0,8-1,0 l/kg. La semivida de distribución se alcanza en 3 horas.

Metabolismo o Biotransformación

Diazepam se metaboliza principalmente a los metabolitos farmacológicamente activos N-desmetildiazepam, temazepam y oxazepam.

El metabolismo oxidativo de diazepam está mediado por las isoenzima CYP3A 4 y CYP2C19. Oxazepam y temazepam se conjugan más al ácido glucurónico.

La semivida del metabolito N-desmetildiazepam, que es biológicamente activo, es de 2-4 días.

Eliminación

La disminución en el perfil de concentración plasmática-tiempo después de la administración oral es bifásica, una fase de distribución rápida y extensa inicial seguida por una fase de eliminación terminal prolongada (semivida de hasta 48 horas). La semivida de eliminación del metabolito activo N-desmetildiazepam llega hasta 100 horas. Diazepam y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina, principalmente en sus formas conjugadas y aproximadamente el 10% se excreta en las heces. El aclaramiento de diazepam es de 20-30 ml / min.

Poblaciones especiales

La semivida de eliminación puede prolongarse en recién nacidos, pacientes de edad avanzada y en pacientes con enfermedad hepática. En pacientes con insuficiencia renal, la semivida de diazepam, no se ve alterada significativamente.

Semivida: pacientes de edad avanzada: 70-100 horas. Niños prematuros: 40-110 horas; recién nacidos a término aproximadamente, 30 horas; hasta 1 año de edad aproximadamente, 10 horas; más de 1 año de edad aproximadamente 20 horas.

Pacientes con sobrepeso

Diversos estudios han demostrado que la cinética es diferente en pacientes con sobrepeso, en comparación con los de un peso normal. En un estudio en el que se les administró 2 mg de diazepam por la noche durante 30 días a los sujetos de prueba, la acumulación y la semivida de la cantidad acumulada de diazepam se retrasó en sujetos de prueba y se extendió en obesos en comparación con los individuos de peso normal (7,8 como días frente a 3,1 días). La cantidad acumulada del metabolito activo desmetil-diazepam se extendió significativamente de manera similar. La semivida plasmática de diazepam se amplió a 82 horas en sujetos de prueba con sobrepeso. La farmacocinética alterada en el caso del tratamiento a largo plazo de los pacientes con sobrepeso es probablemente debido al volumen de distribución.

Estos datos indican que en el tratamiento a largo plazo, los pacientes con sobrepeso requieren tiempos de tratamiento significativamente mayores que los pacientes con peso normal antes de que se produzca el efecto máximo del medicamento. Del mismo modo, en los pacientes con sobrepeso, el efecto terapéutico y los efectos no deseados, incluyendo los síntomas de abstinencia, pueden ocurrir por períodos más largos después de la interrupción de un tratamiento más largo.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de estudios de rutina de farmacología de seguridad, toxicología de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogénesis no sugieren un riesgo específico para los humanos.

En estudios de reproducción en ratas, se producirá una disminución en el número de embarazos y durante una disminución en el número de crías supervivientes después de la administración de diazepam, tanto antes como el apareamiento, durante el embarazo y durante el período de lactancia.

teratogénesis

La exposición al diazepam aumentó el riesgo de labio hendido y paladar hendido en ratones, aunque esto no se demostró en ratas ni en conejos. En la rata se observaron anomalías del sistema nervioso central y deterioro permanente de la descendencia.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Diazepam Aurovitas Spain se envasa en blísteres Al/PVC. Los blísteres junto con el prospecto se incluyen dentro del cartonaje.

Los envases contienen 10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60 o 100 comprimidos en blísteres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

Aurovitas Spain, S.A.U.
Avda. de Burgos 16-D
28036 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Diazepam Aurovitas Spain 5 mg comprimidos EFG: 81514
Diazepam Aurovitas Spain 10 mg comprimidos EFG: 81515

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

| Fecha de la primera autorización: 13/diciembre/2016
Fecha de la última renovación: 27/septiembre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO |

09/2022