

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diazepam Normon 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2,5 mg de diazepam.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 92,50 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color salmón claro, redondos, biconvexos, serigrafiados con “D 2.5” en una cara y lisos en la otra, con un diámetro de 6,5 mm \pm 10%.

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 oral diazepam está indicado para la supresión sintomática de la ansiedad, la agitación y la tensión psíquica debidas a estados psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios.

Deprivación alcohólica

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

Dolor músculo-esquelético

Es un coadyuvante útil para el alivio del dolor músculo-esquelético debido a espasmos o patología local (inflamación de músculos o articulaciones, traumas, etc.). También puede utilizarse para combatir la espasticidad originada por afecciones de las interneuronas espinales y supraespinales, tales como parálisis cerebral y paraplejía, así como en la atetosis y el síndrome de rigidez generalizada.

Terapia anticonvulsiva

Por vía oral 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 individual.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis de diazepam comprimidos 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.

Se administrarán a las horas en que sean más necesarias para el paciente, normalmente por la tarde o noche.

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

La dosis para adultos es:

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

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

Existen otras presentaciones de Diazepam Normon más apropiadas para el tratamiento del alivio sintomático en la deprivación alcohólica.

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

Coadyuvante en terapia anticonvulsiva: 2 a 10 mg 2 o 4 veces al día.

Poblaciones especiales

Población pediátrica: 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, incrementándose gradualmente según necesidades y tolerancia; como norma general 0,1-0,3 mg/kg al día. No se deben utilizar benzodiazepinas en niños sin antes hacer una cuidadosa evaluación de la indicación. 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.

Pacientes de edad avanzada (>65 años)

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas en pacientes de edad avanzada parecen ser mayores que en el resto de la población adulta, incluso con una concentración plasmática similar, posiblemente debido a cambios relaciones con la edad en las interacciones fármaco-receptor, mecanismos post-receptores y funciones de órganos (ver sección 5.2).

En pacientes de edad avanzada o en presencia de enfermedades debilitantes, se recomienda administrar la dosis más baja posible, de 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, aumentándolo luego gradualmente, según necesidad y tolerancia.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática de leve o moderada: de 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, aumentándolo gradualmente, según necesidad y tolerancia. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente al inicio del tratamiento para minimizar la dosis y/o la frecuencia de administración para prevenir una sobredosis por acumulación (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática grave: No deben tratarse con Diazepam Normon comprimidos (ver sección 4.3).

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta 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.

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

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de diazepam deben tomarse sin masticar, con un poco de agua o una bebida no alcohólica, y se tomarán a las horas que sean necesarias, normalmente por la tarde o por la noche.

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

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

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

Diazepam se debe evitar en pacientes con dependencia de depresores del SNC, incluido el alcohol. Una excepción a esto último es el tratamiento de síntomas agudos de retirada.

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 diazepam 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.

Diazepam 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 cefaleas, 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 la 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.

Se ha demostrado que, en el caso de benzodiazepinas de acción corta, el fenómeno de retirada puede aparecer dentro del intervalo entre dos administraciones, especialmente si la dosis es alta.

Dado que el diazepam es una benzodiazepina de acción larga, se debería informar al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada.

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, 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 diazepam en niños menores de 6 meses, por lo que no debe utilizarse en este grupo de edad. Sólo se podrá utilizar 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 deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria. Las benzodiazepinas no están 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).

En pacientes epilépticos que reciban tratamiento de larga duración con diazepam (o cualquier otra benzodiazepina), no se recomienda el uso del antagonista de las benzodiazepinas (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 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

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_{max}) 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-voriconazol 2,2) y una semivida de eliminación prolongada de diazepam (con fluconazol desde 31 h a 73 h; con voriconazol de 31h 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 moderador 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 118h, sino 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 ocurrir 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 potently 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% aproximadamente. 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 influye en 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 diazepam (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 respiratoria cuando se administra diazepam 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.

Pueden esperarse 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 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.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de diazepam 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 diazepam 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 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 período del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el período postnatal. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar diazepam 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 diazepam, se debe advertir al paciente de no conducir ni utilizar maquinaria hasta recuperación completa. El médico debe decidir cuándo se pueden retomar estas actividades.

Además, los períodos de sueño insuficientes 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 conductas inadecuadas.

Trastornos psiquiátricos

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

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

Dependencia

La administración continuada del medicamento (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.

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 diazepam 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, 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 para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: 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 desmetildiazepam). 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

En dosis única por vía oral el diazepam se absorbe rápida y casi totalmente (>90%) en el tracto gastrointestinal, alcanzando la máxima concentración plasmática a los 30-90 minutos tras la administración oral.

El estado estacionario se alcanza en aproximadamente 5 días; mientras que para el metabolito desmetildiazepam 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 $\alpha 1$ glicoproteína ácida. 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 desmetildiazepam 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 desmetildiazepam, a diferencia de 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.

Biotransformación

El diazepam se metaboliza en el hígado hacia metabolitos con actividad farmacológica, principalmente desmetildiazepam, 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 los metabolitos de oxidación temazepam y oxazepam. El oxazepam y el temazepam se conjugan además con glucurónicos.

Tras múltiples dosis de diazepam, las relaciones de concentración plasmática de desmetildiazepam /

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 CYP2C19 y CYP3A las responsables del metabolito desmetildiazepam, y CYP3A 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 para 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 oral: 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 desmetildiazepam. El aclaramiento del diazepam es de 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 clínicas 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 en el aclaramiento del fármaco libre. Esto genera un aumento en la semivida de eliminación de 2-4 veces (más intensamente 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 desmetildiazepam está alterada en la insuficiencia hepática. Estos cambios se deben principalmente a la alteración del metabolismo hepático; junto con los cambios de 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 desmetildiazepam conduce a su acumulación aumentada a largo plazo y aumento 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 los 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

Lactosa monohidrato.

Almidón de maíz.

Óxido de hierro amarillo (E-172).

Óxido de hierro rojo (E-172).

Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (E-463).

Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC. Envases de 40 comprimidos.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos - Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85968

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

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2022