

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diazepam Normogen 5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de diazepam.

Excipientes con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 90 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimido de color amarillo pálido, redondo, biconvexo, con barra de rotura y serigrafiado con “D 5” en una cara y liso en la otra, con un diámetro de 6,5 mm \pm 10%.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

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 privación 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.

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.

La recomendación de dosis en pacientes de edad avanzada o en presencia de enfermedades debilitantes y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, aumentando luego gradualmente, según necesidad y tolerancia.

En el tratamiento de enfermos con alteraciones de la función renal o hepática, se observará una especial atención al individualizar la dosis.

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.

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.

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, 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.

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

En pacientes de edad avanzada y enfermos debilitados se utilizarán dosis más bajas.

Se tomarán las precauciones habituales en el tratamiento de los enfermos con la función renal o hepática alterada.

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 puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica (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.

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: 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).

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

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. 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 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).

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 oxidativo de diazepam, que conduce a la formación de N-desmetildiazepam, 3-hidroxidiazepam (temazepam) y oxazepam, está mediado por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A del citocromo P450. Un estudio in vitro muestra que la isoforma CYP3A es la que principalmente lleva a cabo la reacción de hidroxilación, mientras que la N-desmetilación está mediada tanto por CYP3A como por CYP2C19. Los resultados de estudios in vivo realizados en humanos voluntarios han confirmado las observaciones in vitro. En consecuencia, sustratos que son moduladores de CYP3A y/o CYP2C19, pueden alterar la farmacocinética de diazepam. Medicamentos como cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina y omeprazol, que son inhibidores de CYP3A o CYP2C19, pueden ocasionar una sedación más intensa y duradera. Existen también estudios que señalan que el diazepam modifica la eliminación metabólica de la fenitoína.

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

Interacción farmacodinámica fármaco-fármaco

Se puede producir una potenciación de los efectos sobre la sedación, la respiración y la hemodinamia cuando se administra diazepam de forma concomitante con depresores del SNC tales como antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes o alcohol.

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.

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

Se debe evitar el consumo de alcohol y/o depresores del SNC, en pacientes que están recibiendo diazepam (ver sección 4.4).

Ver sección 4.9 para precauciones con otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Si el medicamento 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 medicamento 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 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. 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. 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 con la administración de benzodiazepinas. 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 (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, miorelajantes y anticonvulsivantes que facilita la acción del ácido gamma-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio más importante del cerebro.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El diazepam se absorbe rápida y totalmente en el tracto gastrointestinal, alcanzando la máxima concentración plasmática a los 30-90 minutos tras la administración oral.

Distribución

El diazepam y sus metabolitos se unen intensamente a las proteínas del plasma (diazepam: 98%). El diazepam y sus metabolitos atraviesan la barrera hematoencefálica y la placenta y su concentración en la leche materna es aproximadamente una décima parte de la del plasma materno. El volumen de distribución alcanza 0,8-1,0 l/Kg en estado de equilibrio. La semivida de distribución llega hasta 3 horas.

Metabolismo o Biotransformación

El diazepam se metaboliza fundamentalmente hacia metabolitos con actividad farmacológica como N-desmetildiazepam, temazepam y oxazepam.

El metabolismo oxidativo de diazepam está mediado por las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Oxazepam y temazepam además se conjugan con el ácido glucurónico.

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 (semivida de hasta 48 horas). La semivida de eliminación del metabolito activo N-desmetildiazepam llega hasta 100 horas. El diazepam y sus metabolitos se excretan fundamentalmente en la orina, sobre todo en forma conjugada. El aclaramiento del diazepam es de 20-30 ml/min.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

La semivida de eliminación puede prolongarse en el recién nacido, pacientes de edad avanzada y pacientes con enfermedades hepáticas. La semivida de diazepam no cambia en pacientes con fallo renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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. 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.

De los estudios de mutagénesis se derivan resultados contradictorios.

Ratones macho que recibieron en la dieta diazepam mostraron un incremento de la incidencia de tumores hepáticos. Otros estudios no han mostrado actividad carcinogénica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato.
Almidón de maíz.
Óxido de hierro amarillo (E-172).
Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (E-463).
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 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 30, 40 y 500 comprimidos.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos - Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril de 2021