

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Diazepam Aristo 5 mg comprimidos EFG
Diazepam Aristo 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Diazepam Aristo 5 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 5 mg de diazepam.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 128,550 mg de lactosa monohidrato.

Diazepam Aristo 10 mg comprimidos EFG

Cada comprimido contiene 10 mg de diazepam.

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido contiene 123,450 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Diazepam Aristo 5 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color amarillo pálido moteado, redondas, planas, con bordes biselados, con la inscripción "CY" en relieve en una cara y lisa en la otra.

Diazepam Aristo 10 mg comprimidos EFG

Comprimidos de color azul pálido moteado, redondas, planas y con bordes biselados, con la inscripción "CZ" en relieve en una cara y lisa en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Para el tratamiento sintomático de la ansiedad, la tensión y otros trastornos físicos o psicológicos asociados con la ansiedad. También se puede utilizar como coadyuvante en el tratamiento de la ansiedad o la excitación asociada a trastornos psiquiátricos (por ejemplo, trastornos del comportamiento o esquizofrenia) o la ansiedad que es la base de un trastorno funcional.

Es un coadyuvante útil para el alivio del espasmo muscular debido a un traumatismo local (inflamación, lesión). 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.

Las benzodiazepinas solo están indicadas cuando el trastorno es grave, incapacitante o somete al paciente a una angustia extrema.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo. El tratamiento debe comenzar con la mínima dosis recomendada. No debe superarse la dosis mínima recomendada. La duración del tratamiento debe ser lo más corto posible (ver sección 4.4 Dependencia) y no debe durar más de 2-3 meses, incluyendo la retirada gradual.

Los pacientes deben ser evaluados regularmente y la necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse especialmente para estar libre de síntomas. En algunos casos puede ser necesario extender el tratamiento más allá del período indicado; si lo hace, se debe llevar a cabo una reevaluación de la enfermedad.

Puede ser útil informar al paciente al iniciar el tratamiento de que éste tendrá una duración limitada y explicarle con precisión cómo se disminuirá progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente conozca la posibilidad de que se produzca un fenómeno de "rebote" durante la reducción gradual de la dosis, minimizando así la ansiedad relacionada con este fenómeno. Hay indicaciones en las que, en el caso de las benzodiazepinas de corta duración, el síndrome de abstinencia puede manifestarse durante el intervalo de administración, especialmente cuando la dosis es elevada.

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

Adultos

La dosis inicial es de 5-10 mg. La dosis habitual es de 5-20 mg, dependiendo de la gravedad de los síntomas.

La dosis única oral máxima no debe ser mayor de 10 mg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Se debe iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible de diazepam. 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.

Pacientes con insuficiencia hepática

Se deberá administrar la menor cantidad efectiva que sea posible en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

La dosis diaria es de 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal al día. No se deben utilizar benzodiazepinas en niños sin antes hacer una cuidadosa evaluación de la indicación. El tratamiento debe ser lo más breve posible.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos pueden dividirse en mitades iguales para facilitar la dosificación.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a otras benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Miastenia gravis.

Las benzodiazepinas no se recomiendan en el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

El diazepam no debe utilizarse como monoterapia en pacientes con depresión o con ansiedad y depresión, ya que en estos pacientes puede precipitarse el suicidio.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 análogos de las 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.

Síndrome de abstinencia

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de abstinencia tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad extrema, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o ataques epilépticos (ver sección 4.8).

Insomnio y ansiedad de rebote Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición más acentuada de los síntomas 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 abstinencia/rebote es mayor después de interrumpir el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual.

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.

Estas reacciones son más frecuentes en población pediátrica y pacientes de edad avanzada. Si se producen estas reacciones, debe interrumpirse el uso del medicamento.

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de diazepam con alcohol y/o depresores del SNC. El uso concomitante aumenta los efectos clínicos del diazepam, incluyendo posiblemente una sedación grave, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Antecedentes médicos de abuso de alcohol o drogas

Diazepam debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo. El diazepam debe evitarse en pacientes con dependencia de depresores del SNC, incluido el alcohol. Una excepción a esto último es el tratamiento de las reacciones agudas de abstinencia.

Grupos especiales de pacientes

Los pacientes de edad avanzada y debilitados deben recibir una dosis menor (ver sección 4.2). También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria. Se deben tener las precauciones habituales en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

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

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

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, ansiolíticos/sedantes, hipnóticos, analgésicos narcóticos, antidepresivos, antiepilépticos, antihistamínicos sedantes, anestésicos o alcohol. Se debe evitar el consumo de alcohol en pacientes que estén en tratamiento con diazepam (ver sección 4.9).

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo oxidativo de diazepam, que conduce a la formación de metabolitos N-desmetildiazepam, 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 y/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.

La cisaprida produce un aumento transitorio del efectosedante de benzodiazepinas administradas vía oral debido a una rápida absorción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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 durante el embarazo. El uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de defectos de nacimiento. La revisión de las reacciones adversas notificadas espontáneamente no revela una incidencia mayor de la esperada en una población similar no tratada.

El uso de benzodiazepinas durante el embarazo debe evitarse excepto si fuese claramente necesario. Antes de la administración de diazepam durante el embarazo, especialmente durante los primeros 3 meses, se deben comparar los posibles riesgos para el feto con el beneficio terapéutico para la madre.

La administración continuada de benzodiazepinas durante el embarazo puede provocar que aparezcan efectos adversos en el recién nacido, como hipotensión, hipotermia e insuficiencia respiratoria debido a la acción farmacológica del medicamento. Se han notificado algunos síntomas de abstinencia en recién nacidos con este tipo de medicamentos.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.

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

El diazepam se excreta por la leche materna, por lo tanto, su uso está contraindicado en madres lactantes.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El diazepam dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

4.8 Reacciones adversas

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.

Dependencia

La administración continuada del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. Asimismo se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas se presentan a continuación según las clases de órganos del sistema MedDRA.

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.

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 oculares

Diplopía, visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo.

Trastornos cardiacos

Insuficiencia cardiaca, incluido parada cardiaca.

Trastornos vasculares

Hipotensión, depresión circulatoria.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales.

Trastornos hepatobiliares

Ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas.

Trastornos renales y urinarios

Incontinencia, retención urinaria.

Exploraciones complementarias

Frecuencia cardiaca irregular, muy raramente aumento de transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.

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.

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

Los síntomas de sobredosis son más pronunciados en presencia de alcohol u otros depresores del sistema nervioso central y en estos casos pueden ser mortales.

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 (Anexate), un antagonista benzodiazepínico. Éste sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por tanto los pacientes a los que se les administra flumazenilo deberán ser monitorizados tras la desaparición de sus efectos.

Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. antidepresivos tricíclicos).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: ansiolíticos, derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05BA01.

El diazepam es un tranquilizante benzodiazepínico con efectos ansiolíticos, sedantes, miorelajantes, anticonvulsivos y amnésicos que aumenta los efectos inhibitorios del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el 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 (ver sección 4.6). El volumen de distribución alcanza 0,8-1,0 l/Kg en estado de equilibrio. La semivida de distribución llega hasta 3 horas.

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.

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

Carcinogenicidad

Se ha estudiado el potencial carcinogénico del diazepam oral en varias especies de roedores. Se produjo un aumento de la incidencia de tumores hepáticos en ratones machos. No se observó un aumento significativo de la incidencia de tumores en ratones, ratas o hámsters hembra.

Mutagenicidad

Varias investigaciones apuntan a un potencial mutagénico débil a concentraciones muy superiores a la dosis terapéutica humana.

Toxicidad en la reproducción y el desarrollo

Los estudios de fertilidad realizados en ratas a las que se les administró diazepam por vía oral a dosis de hasta 100 mg/kg/día mostraron una disminución del número de gestaciones y del número de crías vivas.

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. Por el contrario, 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.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Óxido de hierro amarillo (E-172).

Azul indigotina (E-132).

Carboximetilalmidón sódico (tipo A)

Talco

Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC- aluminio, conteniendo 20, 25, 30, 40 y 60 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

Aristo Pharma Iberia, S.L
C/ Solana 26
28850 Torrejón de Ardoz
Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/ 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>