

Nº Ref.: MT1703137/21

GZR/JPC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 29896/21

Santiago, 10 de noviembre de 2021

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Cynthia Valeska Peralta Medina, Responsable Técnico y D. Felipe Javier Ramírez Huerta, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1703137, de fecha de 26 de octubre de 2021, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 26 de octubre de 2021, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg, registro sanitario Nº F-3374/20.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2021102639264209, emitido por Tesorería General de la República con fecha 26 de octubre de 2021; y

TERCERO: que, la indicación terapéutica y el esquema posológico han sido actualizados de acuerdo a los registros similares más recientes aprobados para el principio activo Diazepam;

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, el Decreto 405 de 1983 de Productos Psicotrópicos, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 191 de 05 de febrero de 2021, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORÍZASE** el folleto de información al profesional para el producto farmacéutico DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg, registro sanitario Nº F-3374/20, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- **DÉJASE ESTABLECIDO** que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
JEFATURA

Q.F. ALEXIS ACEITUNO ALVAREZ PhD
JEFE SUBDEPARTAMENTO DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

RECEIVED
JAN 10 1964
U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE
WASHINGTON, D.C. 20250



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

1.-DENOMINACIÓN

Nombre	:	Diazepam comprimidos 10 mg
Principio activo	:	Diazepam
Forma Farmacéutica	:	Comprimidos

2.-PRESENTACIÓN

Cada comprimido contiene: Diazepam 10 mg

Excipientes: Conforme a la última fórmula autorizada en el registro sanitario

~~Almidón de maíz, Gelatina, Glicolato Sódico de Almidón de Maíz~~

~~Tipo A, Estearato de magnesio, Colorante FD&C azul N°2, Lactosa monohidrato, c.s.~~

Estuche de cartulina impreso o caja de cartón con etiqueta impresa más Folleto de Información al Paciente, comprimidos en blíster PVC transparente, incoloro y aluminio impreso. Todo debidamente sellado.

3.-CATEGORÍA

Grupo terapéutico: Derivado Benzodiazepínico, Ansiolítico.

Código ATC: N05BA01

4.-INDICACIONES

Está indicado para control de la ansiedad. Es utilizado en síndrome de abstinencia alcohólica, alivia la agitación aguda, temor e impide el delirium tremens y las alucinaciones.

Además, se administra previo a procedimientos endoscópicos.

Compaz es útil para aliviar espasmos musculoesqueléticos, ocasionados por espasmos reflejos de patologías locales (como inflamaciones de músculos o articulaciones, o secundario a un trauma). También en espasticidad causada por

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. DE REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS BIOEQUIVALENTES SECCIÓN REGISTRO DE PRODUCTOS BIOEQUIVALENTES
15 NOV 2021
N° Ref. <u>MT1703137/21</u>
Firma Profesional _____

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

desórdenes de las mucosas motoras altas (como la parálisis cerebral y paraplejia);
en atenosis, síndrome de stiff – many.

~~Tratamiento 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 coadyuvante de espasmos musculares. Es un coadyuvante útil para el
alivio del dolor musculoesquelético 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 paraplejia, así como en la
atetosis y el síndrome de rigidez generalizado.~~

5.-DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para obtener un efecto óptimo, la posología debe ser individualizada. El tratamiento
debe ser iniciado con la menor dosis apropiada eficaz para la condición particular.

La dosis oral recomendada para el manejo de la ansiedad, como relajante en
espasmos músculo esqueléticos y como adyuvante en desórdenes convulsivos es de
2 – 10 mg, 2 a 4 veces al día, dependiendo de la severidad de los síntomas.

Para el síndrome de abstinencia, la dosis es de 10 mg, 3 o 4 veces al día durante las
primeras 24 horas, reduciendo posteriormente la dosis a 5 mg.

En niños la dosis es de 1 mg – 2,5 mg, 3 o 4 veces al día, incrementando
gradualmente según necesidad y tolerancia.

Dosis usual en adultos

~~Para el tratamiento de la ansiedad es 2 a 10 mg, 2 a 4 veces al día, dependiendo de
la gravedad de los síntomas.~~

~~Como coadyuvante para el alivio del espasmo musculoesquelético: 2 a 10 mg, 3 o 4
veces al día.~~

Dosis usual pediátrica:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

~~La dosis para niños mayores a 6 meses: 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.

Dosis geriátrica habitual o pacientes con insuficiente renal y/o hepática:

La dosis recomendada es: 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, aumentando luego gradualmente, según necesidad y tolerancia.

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 de este. 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.

6.-FARMACOLOGÍA CLÍNICA6.1 Mecanismo de acción

El Diazepam es una benzodiazepina de acción prolongada. Facilita la neurotransmisión fisiológica de carácter inhibitor mediada por GABA en distintas zonas del sistema nervioso central provocando un efecto ansiolítico, sedante, anticonvulsivante y miorelajante. La miorelajación se produce a nivel central ya que no actúa sobre el músculo ni la placa motora. Su administración no provoca fenómenos extrapiramidales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

6.2 Farmacocinética

Bioequivalencia: Este producto farmacéutico ha demostrado equivalencia terapéutica.

Absorción.

El 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 Cmax 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.

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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg**

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.

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.

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.

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.

6.3 Interacciones con otros fármacos**Interacciones farmacodinámicas**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

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.

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.

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

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, fluvamina, 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 diazepamUso concomitante no recomendado

Inductores

Carbamazepina

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg**

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg**

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 Cmax 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg**

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.

OtrosCisaprida

Mecanismo: Aceleración de la absorción.

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

Ketamina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

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.

7.-INFORMACIÓN PARA SU PRESCRIPCIÓN

7.1 Precauciones y Advertencias

Capacidad para conducir y utilizar maquinaria: 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.

7.2 Contraindicaciones

- Diazepam está contraindicado en pacientes con:
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria grave
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática grave (riesgo de encefalopatía)

7.3 Uso en embarazo y lactancia

Embarazo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

Una gran cantidad de datos basados en estudios de cohortes indican que la exposición a benzodiazepinas durante el primer trimestre no está asociado con un aumento importante en el riesgo de malformación. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos preliminares de casos y controles, han encontrado un mayor riesgo de fisuras bucales. Los datos indicaron que el riesgo de tener un bebé con una hendidura bucal después de la exposición materna a benzodiazepinas es inferior a 2/1000 en comparación con una tasa esperada de tales defectos de aproximadamente 1/1000 de la población general.

El tratamiento con benzodiazepinas a dosis altas, durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo, ha manifestado una disminución de los movimientos fetales y una variabilidad de ritmo cardíaco fetal. Cuando el tratamiento deba ser administrado por razones médicas durante la última parte del embarazo, incluso a dosis bajas, se puede observar el síndrome del niño flácido que cursa con hipotonía axial, y problemas de succión que impide el aumento de peso. Estos signos son reversibles pero pueden durar de 1 hasta 3 semanas, según la semivida del producto. A dosis altas, puede aparecer depresión respiratoria, apnea e hipotermia en el recién nacido. Además, se pueden observar síntomas de abstinencia neonatal con hiperexcitabilidad, agitación y temblor unos pocos días después del nacimiento, incluso si no se observa el síndrome de del niño flácido. La aparición de síntomas de abstinencia después del nacimiento depende de la semivida de la sustancia.

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).

Por favor, consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

Diazepam no debe utilizarse durante el embarazo, a menos que se utilice bajo estricta supervisión médica.

Lactancia

Diazepam se excreta por la leche materna. Diazepam no debe utilizarse durante la lactancia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

8.-REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son la fatiga, la somnolencia, la apatía y debilidad muscular. Estos efectos suelen estar relacionadas con la dosis. Se producen mayoritariamente al inicio del tratamiento, pero generalmente desaparecen con la administración continuada.

También pueden producirse las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema nervioso

Ataxia, disartria, cefalea, temblores, mareos. La amnesia anterógrada puede producirse utilizando dosis terapéuticas pero el riesgo es mayor con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con un comportamiento inadecuado.

Desórdenes psiquiátricos

Confusión, apatía, disminución del estado de alerta, depresión, aumento o disminución de la libido. Reacciones psiquiátricas y paradójicas como inquietud, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Se debe interrumpir el tratamiento con diazepam si se producen estos síntomas. Es más probable que ocurra en niños y pacientes de edad avanzada.

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

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Existe un mayor riesgo de caídas y fracturas asociadas en pacientes de edad avanzada que toman benzodiazepinas.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, sequedad de boca o salivación excesiva, estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales.

Trastornos oculares: Diplopía, visión borrosa.

Trastornos vasculares: Hipotensión, depresión circulatoria.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

Investigaciones: Cambio en la frecuencia del pulso, aumento de transaminasas (muy rara) y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.

Trastornos renales y urinarios: Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Las reacciones más comunes son erupción cutánea, urticaria, prurito y erupción eritematosa. En la mayoría de los casos de reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme) la medicación concomitante y el deterioro de la condición general de los pacientes se consideran como factores confusión importantes.

Trastornos del oído y del laberinto: Vértigo.

Trastornos cardiacos: Insuficiencia cardiaca incluyendo paro cardiaco.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Depresión respiratoria, incluyendo paro respiratorio.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia (muy raro)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático: Se han notificado casos aislados de discrasia sanguínea y agranulocitosis.

9.- RECOMENDACIONES EN CASO DE SOBREDOSIFICACIÓN

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 del alcohol o drogas, causando una depresión del sistema nervioso central.

Síntomas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
DIAZEPAM COMPRIMIDOS 10 mg

Las benzodiazepinas pueden provocar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de diazepam rara vez es mortal si se toma solo, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce 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 es más grave en pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian 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. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.

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).

Periodo de eficacia: No almacenar a más de 25°C.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**