



FICHA TECNICA

1) NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

DIAZEPAN LEO 2 mg

DIAZEPAN LEO 5 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Diazepam (DCI), 2 mg

Diazepam (DCI), 5 mg

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

El Diazepam está indicado para la supresión sintomática de la ansiedad, la agitación y la tensión psíquica debidas a estados psiconeuróticos y trastornos situacionales transitorios. En pacientes con deprivación alcohólica, puede ser útil para el alivio sintomático de la agitación aguda, el temblor y las alucinaciones.

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 paraplejia, así como en la atetosis y el síndrome de rigidez generalizada.

El 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

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del periodo recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

La dosis de Diazepam debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo y deberá administrarse la menor cantidad efectiva que sea posible, especialmente en niños, ancianos o individuos debilitados o en aquellos con enfermedad hepática o bajos niveles de albúmina sérica.

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

Adultos

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

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

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

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

Dosificaciones especiales:

En niños: 2 a 2,5 mg, 1 ó 2 veces al día, incrementándose gradualmente según necesidades y tolerancia; como normal general 0,1-0,3 mg/kg al día. 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 o incrementarse según se requiera. No utilizar en niños menores de 6 meses de edad.

En ancianos o en presencia de enfermedades debilitantes: 2 a 2,5 mg, 1 ó 2 veces al día, aumentando luego gradualmente, según necesidad y tolerancia.

En tratamientos hepáticos o renales se observará una especial atención al individualizar la dosis.

4.3 Contraindicaciones.

- Miastenia gravis.
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

Tolerancia.

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia.

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol.

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, inquietud, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.



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 Posología), incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

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.

Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retirada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Amnesia.

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver Efectos indeseables).

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 niños y ancianos.

Grupos especiales de pacientes.

Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los ancianos 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).

Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

4.5 Interacciones

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

A tener en cuenta: Combinación con depresores del SNC.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

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.

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.

4.6 Embarazo y Lactancia.

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.

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.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

4.7 Efecto sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

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 periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver Interacciones).

4.8 Reacciones adversas.

Somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopia. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada. Otras reacciones adversas tales



como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

Amnesia:

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver Advertencias y precauciones).

Depresión.

La utilización de benzodiazepinas puede desenmascarar una depresión pre-existente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas.

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y ancianos.

Dependencia.

La administración 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 (ver Precauciones y Advertencias). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

4.9 Sobredosificación.

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital a no ser que su administración se combine con otros depresores centrales (incluyendo alcohol).

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto.

5.1 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Los efectos de las benzodiazepinas resultan prácticamente siempre de las acciones de estos fármacos sobre el SNC. En el Hombre y otros mamíferos, los más prominentes de estos efectos son sedación hipnosis, menor ansiedad, relajación muscular y actividad anticonvulsiva.

Sistema Nervioso Central. Aunque las benzodiazepinas afectan la actividad en todos los niveles de neuroeje, algunas estructuras están afectadas en grado mucho mayor que otras. Además algunos efectos de los fármacos son indirectos. Las benzodiazepinas ejercen acciones depresivas centrales sobre los reflejos raquídeos mediados en parte por el sistema reticular del tallo encefálico.

Efectos sobre el sueño las benzodiazepinas se pueden utilizar con eficacia como hipnóticos, en conjunto con su aplicación como agentes ansiolíticos. Parecen tener sólo capacidad leve para suprimir el sueño REM, pero manifiestan tendencia a suprimir las fases más profundas del sueño, en especial la etapa 4 (a la vez que incrementan el tiempo total de sueño).

Las benzodiazepinas actúan selectivamente sobre las vías neuronales polisinápticas, y no monosinápticas en todo el SNC. La acción es principalmente de inhibición presináptica, aunque en algunos sitios como en el núcleo cuneiforme puede haber inhibición postsináptica; la inhibición pre- y postsináptica imita a la del GABA.

Los efectos de las benzodiazepinas sobre la formación reticular del mesencéfalo tiene un interés especial por la importancia de esta región para el mantenimiento de la vigilia. La formación reticular mesencefálica es muy sensible y los efectos se notan con concentraciones de fármaco diez veces menores que las necesarias para influir en las neuronas espinales. Las benzodiazepinas disminuyen la actividad espontánea y la respuesta a la entrada sensitiva aferente.

Aparatos cardiovascular y respiratorio Los efectos cardiovasculares de las benzodiazepinas son leves, lo cual alienta su aplicación frecuente en pacientes cardíacos. En una dosis intravenosa de 5 a 10 mg, el diazepam produce disminución leve de la respiración, la presión arterial y el trabajo del ventrículo izquierdo por contracción. Pueden producirse también aumento de la frecuencia cardíaca y disminución del gasto cardíaco. Los efectos son mínimos, y es poco probable que las benzodiazepinas administradas en las dosis terapéuticas ordinarias por vía oral depriman en grado importante la función cardiovascular.

Músculo estriado. El diazepam se utiliza con amplitud como relajante muscular. Los efectos de relajación muscular de las benzodiazepinas pueden explicarse probablemente por acciones ejercidas principalmente en sitios supraespinales. El efecto de la estimulación en la formación reticular del bulbo sobre las neuronas espinales se suprime con pequeñas dosis de estos fármacos; la influencia facilitadora tónica sobre las neuronas gamma espinales disminuye y así se atenúa la rigidez gamma. En la médula espinal dosis algo mayores de benzodiazepinas aumentan la inhibición presináptica, pero no la postsináptica, y así inhiben los reflejos postsinápticos.

La ataxia inducida por las benzodiazepinas resulta probablemente de acciones en el cerebelo. Las benzodiazepinas disminuyen la velocidad de descarga de las células de Purkinje.

Propiedades anticonvulsivas. En animales es mucho más relevante la prevención de las convulsiones inducidas por pentilentetrazol por las benzodiazepinas, que su modificación en cuanto al patrón



convulsivo máximo por electrochoque. Las benzodiazepinas suprimen la amplitud de las convulsiones por ignición o activación inducida y las crisis generalizadas causadas por estimulación de la amígdala, pero no destruyen la descarga anormal en el sitio de estimulación .

Los efectos anticonvulsivos de las benzodiazepinas, lo mismo que otros causados por las dosis no sedantes, son resultado en gran parte de su capacidad para intensificar los incrementos inducidos por el GABA en la conductancia del Cl^- . A concentraciones de importancia terapéutica, el diazepam y otras benzodiazepinas activas potencian los efectos inhibidores producidos por la estimulación de diversas vías GABAérgicas e incrementan los cambios inducidos por el GABA en el potencial de membrana.

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Las benzodiazepinas se absorben bien por vía oral y las cifras plasmáticas suelen ser máximas en el plazo de una a cuatro horas. El diazepam se absorbe con rapidez y llega en concentraciones máximas en cerca de una hora en el adulto y hasta en 15 a 30 min en niños. El principal El diazepam presenta una unión a proteínas plasmáticas de casi un 99%. La concentración en el líquido cefalorraquídeo es aproximadamente igual a la que tiene el fármaco libre en el plasma.

La semiddistribución del diazepam es de cerca de una hora, en tanto que la vida media es de cerca de 1.5 días al principio, e incluso más tiempo después del tratamiento prolongado. El diazepam se absorbe con rapidez y se descarga en los tejidos con gran perfusión , entre ellos el cerebro, en el cual produce un efecto psicotrópico rápido. A continuación, el fármaco se redistribuye hacia tejidos menos bien perfundidos. Por tanto, el diazepam tiene una acción que se inicia con rapidez, pero de duración breve después de una sola dosis, a causa de su redistribución hacia el exterior del cerebro, si bien su vida media es prolongada. En los neonatos prematuros y el anciano, la vida media del diazepam puede ser tres a cuatro veces más prolongada que en los adultos jóvenes, los niños o incluso los neonatos a término. La hepatopatía grave puede incrementar la vida media del diazepam por un factor de dos a cinco

Estos fármcos cruzan la barrera placentaria y se secretan a través de la leche materna . Las benzodiazepinas se metabolizan en gran medida, particularmente por efecto de diversos sistemas enzimáticos microsómicos en el hígado.

El principal metabolito del diazepam, el derivado N-desmetílico, es biológicamente activo. Tanto la droga madre como el metabolito desmetilado tiene una vida media plasmática de 1 a 2 días o más.

La disponibilidad oral en % es del 100 ± 14 , el aclaramiento de $0,38 \pm 0,06$ ml/min.kg y el volumen de distribución de $1,1 \pm 0,3$ litros/kg

5.3. Datos preclínicos y de seguridad

En el caso de Diazepam cabe esperar intoxicación franca del SNC con concentraciones de 900 a 1000 ng/ml.

Son motivo de controversia los efectos teratógenos de las benzodiazepinas u otros efectos tóxicos de estas sustancias en el feto. Puede producirse un incremento pequeño en el riesgo de deformidades en el surco de la línea media del labio o el paladar, aunque estos fenómenos quedan bastante por debajo del riesgo global de defectos del nacimiento.

Las benzodiazepinas deprimen la función del SNC en el neonato, y sobre todo en el prematuro. Las concentraciones de estos fármacos en la sangre del cordón umbilical pueden exceder a las observadas en la circulación materna; como se mencionó, feto y neonato son mucho menos capaces de metabolizar las

benzodicepinas que los adultos. por tanto, la exposición intrauterina del feto a las benzodicepinas podría incrementar la necesidad de brindarle apoyo respiratorio después del parto.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Relación de excipientes

Celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato cálcico, almidón glicolato sódico, estearato de magnesio, talco blanco.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Ninguna.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases con 30 y 100 comprimidos de 2 mg
Envase clínico: caja con 500 comprimidos de 2 mg.
Envases con 30 y 100 comprimidos de 5 mg.
Envase clínico: caja con 500 comprimidos de 5 mg.

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización.

TEOFARMA, S.R.L.
Via F. Lli Cervi, 8
Valle Salimbene (Pavia)- I-27010 – Italia