



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-99186742-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2019-99186742-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. representante en la Argentina de ROCHE solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALIUM / DIAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / DIAZEPAM 5 mg y 10 mg; y SOLUCIÓN INYECTABLE / DIAZEPAM 10 mg / 2 ml; aprobada por Certificado N° 28378.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A. representante en la Argentina de ROCHE propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VALIUM / DIAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS / DIAZEPAM 5 mg y 10 mg; y SOLUCIÓN INYECTABLE / DIAZEPAM 10 mg / 2 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-25966218-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-25966083-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 28378, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-99186742-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.06.02 16:11:09 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.06.02 16:11:11 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO  
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**

**Valium®  
Diazepam  
Roche**

**Comprimidos:** Industria brasilera  
**Solución inyectable:** Industria francesa  
Expendio bajo receta archivada - Lista IV

**Composición**

Cada comprimido contiene 5 mg de diazepam, en un excipiente compuesto por: lactosa 100 mg, almidón de maíz 63,96 mg, estearato de magnesio 0,80 mg y óxido de hierro amarillo 0,24 mg.

Cada comprimido contiene 10 mg de diazepam, en un excipiente compuesto por: lactosa 100 mg, almidón de maíz 59,180 mg, estearato de magnesio 0,80 mg e índigo carmín 85%: 0,020 mg.

Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de diazepam, en un excipiente compuesto por: propilenglicol 828 mg, alcohol 170,5 mg, alcohol bencílico 31,4 mg, benzoato sódico 95 mg, ácido benzoico 5 mg y agua destilada c.s.p. 2 ml.

**Advertencia:** *Valium solución inyectable 10 mg:* Contiene 0,17 g/ ampolla de alcohol etílico.  
**No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.**

**Acción terapéutica**

Ansiolítico-miorrelajante y anticonvulsivante. *Código ATC:* N05B A01.

**Indicaciones**

**Administración oral**

*Ansiedad*

Valium está indicado para el tratamiento, a corto plazo, del trastorno de ansiedad (DSM IV) y para el tratamiento de la ansiedad como síntoma.

*Deprivación alcohólica*

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

**Revisión febrero 2020: ORIGINAL.**

1

  
INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

#### *Terapia anticonvulsiva*

Por vía oral Valium puede emplearse 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 eficacia del medicamento para cada paciente individual.

#### *Dolor músculo-esquelético*

Coadyuvante para aliviar el 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.

#### *Administración parenteral*

##### *Ansiedad*

Valium está indicado para el tratamiento, a corto plazo, del trastorno de ansiedad (DSM IV) y para el tratamiento de la ansiedad como síntoma, **sólo en pacientes adultos**.

##### *Medicación preoperatoria, inducción a la anestesia y sedación*

Como medicación preoperatoria está indicado para la sedación basal en pacientes con ansiedad o tensión, inducción a la anestesia y sedación previa a las intervenciones diagnósticas, quirúrgicas y procedimientos endoscópicos (cateterismo cardíaco).

##### *Deprivación alcohólica*

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

##### *Terapia anticonvulsiva*

Tratamiento agudo del estado epiléptico y convulsiones graves. Tratamiento de la eclampsia cuando el sulfato de magnesio esté contraindicado, sea ineficaz o no se encuentre disponible. En este caso se deberá evaluar el posible riesgo para el feto frente al beneficio terapéutico para la madre.

##### *Espasmo muscular*

Coadyuvante para el tratamiento de los espasmos musculares reflejos (incluido el tétanos) debidos a traumatismos locales (lesión, inflamación). 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.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

2

  
INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

## Características farmacológicas - Propiedades

### *Propiedades farmacodinámicas*

#### *Mecanismo de acción*

El diazepam es un miembro del grupo de los tranquilizantes benzodiazepínicos con efectos ansiolíticos, sedantes, miorelajantes, anticonvulsivos y amnésicos. Su acción se ve reforzada por la producción de metabolitos activos (principalmente desmetildiazepam). Los efectos centrales de las benzodiazepinas están mediados por la mejora de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor aumenta por la modulación alostérica positiva, lo que resulta en un aumento en el efecto de la liberación de GABA en el flujo de iones cloruro a través de la membrana postsináptica.

### *Propiedades farmacocinéticas*

#### *Absorción*

Diazepam es rápida y completamente absorbido en el tracto gastrointestinal; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 30 – 90 minutos después de la administración oral.

La absorción de la inyección intramuscular también es completa. La velocidad de absorción es variable y depende del lugar y la profundidad de inyección.

Cuando se usa diariamente, el nivel de diazepam alcanza un estado estable en aproximadamente 5 días. El desmetildiazepam tarda aproximadamente el doble en alcanzar el equilibrio. Los niveles promedio de diazepam en estado estacionario después de una administración diaria son aproximadamente dos veces más altos que los niveles máximos del medicamento después de la primera dosis

Durante el tratamiento, la vida media de eliminación del diazepam puede aumentar en un 50% debido a una disminución en el clearance hepático. Los informes sobre la evolución de las concentraciones plasmáticas en el tratamiento a largo plazo son contradictorios. Por un lado, se observó una disminución significativa en los niveles de diazepam durante el tratamiento a largo plazo, probablemente debido a la autoinducción metabólica. Por otro lado, en otros estudios, las concentraciones plasmáticas de diazepam y su metabolito desmetilo fueron independientes de la duración del tratamiento.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

3

INVESTI FARMA S.A.  
CUBA S. RNAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

### *Distribución*

El diazepam se distribuye ampliamente en los tejidos a pesar de la alta unión a las proteínas plasmáticas (98 - 99%, principalmente albúmina y, en menor medida, glucoproteína ácida  $\alpha 1$ ). Después de la administración intravenosa, se observa una fase de distribución pronunciada a concentraciones plasmáticas con una vida media de distribución de hasta 3 horas. Según las mediciones de concentración plasmática, el volumen de distribución en estado estacionario es en promedio entre 0,88 y 1,1 litro/kg. La unión a las proteínas y el volumen de distribución del desmetildiazepam es comparable al del diazepam.

La fuerte unión a proteínas limita la absorción de diazepam en el líquido cefalorraquídeo. Los niveles en el líquido cefalorraquídeo en seres humanos después de dosis únicas o múltiples están cerca de los niveles plasmáticos del ingrediente activo libre. La acumulación marcada de desmetildiazepam puede ocurrir en el líquido cefalorraquídeo después de múltiples administraciones, pero no el diazepam. Los estudios en seres humanos y animales han demostrado que el diazepam es rápidamente absorbido por los tejidos del cerebro y alcanza el equilibrio muy rápidamente, con concentraciones de equilibrio en el cerebro mayores que las del plasma. En general, en ratones machos, la evolución temporal de la ocupación del receptor se correlacionó con la evolución temporal de la suma de las concentraciones de diazepam y sus metabolitos en el cerebro.

### *Biotransformación*

El diazepam se metaboliza principalmente a metabolitos farmacológicamente activos, como el desmetildiazepam, una vía de degradación que representa el 50 - 60% del clearance total de diazepam; 3-hidroxilación (el 27% del clearance total de diazepam es lento y produce niveles de concentraciones plasmáticas bajas de los productos de oxidación de temazepam y oxazepam). El oxazepam y el temazepam se conjugan con glucurónidos. Después de varias dosis de diazepam, las tasas de concentraciones plasmáticas de desmetildiazepam/diazepam fueron  $1,1 \pm 0,2$ , temazepam/diazepam  $0,11 \pm 0,05$  y oxazepam/diazepam  $0,09 \pm 0,03$

La oxidación del diazepam está mediada por las isoenzimas del citocromo P450: la formación de desmetildiazepam principalmente por CYP2C19 y CYP3A y la de 3-hidroxidiazepam (temazepam) y oxazepam por CYP3A. Dado que CYP2C19 es polimórfico, es posible distinguir entre metabolizadores rápidos (EM) y metabolizadores lentos (PM) de diazepam. Para diazepam PM, el clearance de diazepam fue significativamente menor después de una dosis única (12 versus 26 ml/min) y la vida media de eliminación fue más prolongada (88 versus 41 horas) que para los pacientes con diazepam EM. Además, después de dosis únicas (5 a 10 mg), PM tiene un clearance más bajo, un ABC mayor y una vida media de eliminación más prolongada de desmetildiazepam. Existen diferencias étnicas en este polimorfismo.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

4

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA R. RIVAS  
Farmacéutica/Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

### *Eliminación*

La curva de eliminación de diazepam tiene dos fases: una fase de distribución inicial, con una vida media de hasta 3 horas, y una fase de eliminación terminal. Los valores típicos de vida media de eliminación son de 24 a 48 horas para el diazepam y de 40 a 100 horas para el metabolito activo, desmetildiazepam. El clearance de diazepam es de 20 a 40 ml/min.

El diazepam se excreta sin cambios en pequeñas cantidades, lo que indica que el ingrediente activo se metaboliza casi por completo antes de la excreción. En la orina, el glucurónido de oxazepam es el metabolito principal.

### *Farmacocinética en poblaciones especiales*

#### *Pacientes pediátricos*

En el primer día de vida, las fracciones libres de diazepam y desmetildiazepam eran dos veces más altas que al nacer. Posteriormente, las tasas volvieron gradualmente al rango de valores de control al final de la primera semana de vida. Estos cambios son comparables a los de las concentraciones de ácidos grasos libres.

Los recién nacidos y los bebés prematuros metabolizan el diazepam más lentamente que los niños mayores y los adultos, lo que resulta en una vida media prolongada (muy pronunciada en los recién nacidos prematuros) a menos que haya exposición a agentes inductores antes o inmediatamente después del nacimiento. La capacidad del recién nacido para llevar a cabo procesos metabólicos involucrados en la biotransformación del diazepam, incluida la hidroxilación, la desmetilación y la conjugación de glucurónidos, sigue siendo limitada antes de los cinco meses de edad; después de este tiempo, las enzimas hepáticas se desarrollan o incluso superan la capacidad adulta.

El diazepam y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Las concentraciones de diazepam en la leche son solo el 10% de las de la sangre materna. Normalizado para el peso corporal, aproximadamente el 5% de la dosis de la madre llega al bebé. Después de múltiples administraciones de más de 10 mg de dosis diarias, las cantidades transferidas pueden ser lo suficientemente grandes como para mostrar efectos en el bebé (*véase Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*).

### *Pacientes de edad avanzada*

La fracción libre de diazepam se correlaciona positivamente con la edad y fue mayor en ancianos que en sujetos jóvenes. La edad disminuye la capacidad del hígado para la N-desmetilación y la 3-hidroxiación del diazepam. Se produce una disminución dependiente de la edad en la eliminación del fármaco libre y es responsable del aumento observado de 2 a 4 veces en la vida media de eliminación en los ancianos, con un efecto más pronunciado en hombres que en mujeres. Por lo tanto, el grado de acumulación de diazepam farmacológicamente activo no unido en personas mayores durante la administración de dosis múltiples será mayor que en adultos más jóvenes.

La eliminación de desmetildiazepam es más lenta en hombres de edad avanzada, pero no en mujeres.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

En la insuficiencia renal crónica, la eliminación del diazepam, como lo indica el clearance del fármaco no unido, fue similar a la de los voluntarios sanos; por lo tanto, las concentraciones en estado estacionario de diazepam no unido a cualquier dosis diaria promedio no deberían ser diferentes entre pacientes con insuficiencia renal e individuos sanos. Debido a los cambios en la unión a proteínas plasmáticas y la distribución tisular del diazepam, su vida media de eliminación se acortó en la enfermedad renal de (media  $\pm$  S.E.)  $92 \pm 23$  h en control a  $37 \pm 7$  h en sujetos con insuficiencia renal.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

En la enfermedad hepática, la disposición del diazepam como del desmetildiazepam está modificada. En caso de hepatitis viral aguda, la vida media del diazepam aumenta aproximadamente 2 veces, pero lentamente se normaliza una vez que el paciente se recupera. En pacientes con cirrosis alcohólica, la prolongación de la vida media de eliminación es marcada (aumento de 2 a 5 veces). Estos cambios se deben principalmente al deterioro del metabolismo hepático; posiblemente, la distribución alterada debido a cambios en la unión a proteínas también contribuye a ello. El clearance reducido de diazepam y desmetildiazepam conduce a su mayor acumulación durante la administración a largo plazo. Esto a su vez está asociado con un aumento de la sedación.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### *Embarazo*

El diazepam y el desmetildiazepam cruzan fácilmente la barrera placentaria. La N-desmetilación del diazepam también puede ocurrir en el feto. El tratamiento a largo plazo conduce a la acumulación de ambos compuestos en el feto, con altas concentraciones en el corazón fetal, los pulmones y el cerebro.

La unión a proteínas plasmáticas del diazepam disminuye durante el embarazo, particularmente durante el último trimestre, en parte debido a la caída en la concentración de albúmina sérica. Pueden producirse efectos farmacológicos aumentados después de la administración aguda (véase *Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*).

### *Datos preclínicos sobre seguridad*

#### *Carcinogénesis*

El potencial carcinogénico del diazepam oral se ha examinado en diferentes especies de roedores. Se produjo un aumento en la incidencia de carcinomas hepatocelulares en ratones machos. No hubo un aumento significativo en la frecuencia de tumores en ratones hembra, ratas, hámsters y jerbos mongoles.

#### *Mutagénesis*

Varios estudios han proporcionado evidencia débil de un potencial mutagénico a altas concentraciones que, sin embargo, están muy por encima de las dosis terapéuticas en seres humanos.

#### *Toxicidad reproductiva*

Los estudios reproductivos en ratas mostraron disminuciones en el número de embarazos y en el número de descendientes sobrevivientes después de la administración de dosis orales de 100 mg/kg/día antes y durante el apareamiento y durante la gestación y la lactancia.

#### *Teratogenicidad*

Se descubrió que el diazepam es teratogénico en ratones a niveles de dosis de 45 - 50 mg/kg, 100 mg/kg y 140 mg/kg/día, así como en hámsters a 280 mg/kg. Por el contrario, se demostró que este fármaco no es teratogénico a 80 y 300 mg/kg/día en ratas y a 20 y 50 mg/kg/día en conejos (véase *Precauciones y advertencias, Fertilidad, embarazo y lactancia*).

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

7

INVESTIFARMA S.A.  
16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

## Posología y formas de administración

### General

Después de aproximadamente una semana de tratamiento, es aconsejable verificar si la dosis puede reducirse.

### Administración oral

La dosis de Valium comprimidos debe ser individualizada en función de la necesidad de cada paciente y deberá administrarse la menor cantidad efectiva que sea posible, especialmente en población pediátrica, pacientes de edad avanzada y enfermos debilitados o en aquellos con afección hepática o nivel bajo de albúmina sérica.

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

### Adultos

La dosis para adultos es:

- *Ansiedad: Trastornos de ansiedad (DSM IV) y tratamiento de la ansiedad como síntoma:* 2 a 10 mg, 2 a 4 veces por 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 por día, según necesidad.
- *Coadyuvante en terapia anticonvulsiva:* 2 a 10 mg, 2 a 4 veces por día.
- *Coadyuvante para el alivio del espasmo músculo-esquelético:* 2 a 10 mg, 3 o 4 veces por día.

### Poblaciones especiales

*Pacientes pediátricos:* 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces por día, incrementándose gradualmente según necesidades y tolerancia; como norma general 0,1 a 0,3 mg/kg por 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 Sistema Nervioso Central (SNC), debe iniciarse el tratamiento con la dosis más baja e incrementarse según se requiera. No emplear en niños menores de 6 meses de edad.

*Pacientes de edad avanzada o en presencia de enfermedades debilitantes y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:* 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces por 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.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

### *Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento del trastorno de ansiedad (DSM IV) y para el tratamiento de la ansiedad como síntoma debe ser lo más breve posible, incluyendo el retiro gradual de la droga, no debe exceder el período de 8 a 12 semanas (*véase Precauciones y advertencias*). Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas.

Después de 6 semanas de tratamiento no cabe esperar mayores mejorías, por lo que la administración durante lapsos más extensos ha de considerarse exclusivamente como terapia de mantenimiento. Si ésta es prolongada, durante su transcurso 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 a 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 ejemplo, más de 6 meses) no ha sido valorada por estudios clínicos sistemáticos.

### *Formas de administración*

Los comprimidos de Valium deben tomarse sin masticar, con un poco de agua o una bebida no alcohólica.

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

### *Administración parenteral*

La dosis de Valium solución inyectable debe ser individualizada en función de la necesidad de cada paciente y deberá administrarse la menor cantidad efectiva que sea posible, especialmente en población pediátrica, pacientes de edad avanzada y enfermos debilitados o en aquellos con afección hepática o nivel bajo de albúmina sérica.

### *Adultos*

La dosis para adultos es:

- *Ansiedad: Trastornos de ansiedad (DSM IV) y tratamiento de la ansiedad como síntoma:* de 2 a 10 mg i. m. o i. v., repetidos a las 3-4 horas si es necesario.
- *Medicación preoperatoria:* 10-20 mg i. m., una hora antes de inducir a la anestesia.  
*Para inducción a la anestesia:* 0,2-0,5 mg/kg i. v.  
*Como sedación previa a intervenciones:* 10-20 mg i. v. (5 mg inicialmente y cada 30 segundos 2,5 mg hasta caída de los párpados a media pupila).
- *Alivio sintomático en la deprivación alcohólica aguda:* 10 mg i.m. o i.v., si es necesario a las 3-4 horas 5-10 mg. Otra pauta: 0,1-0,2 mg/kg i. v. repetidos cada 8 horas, hasta cese de los síntomas; luego tratamiento oral.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

9

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica B14-APN  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

- *Terapia anticonvulsiva (tratamiento del estado epiléptico y convulsiones graves):* 0,15-0,25 mg/kg i. v. repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario, o en infusión continua (dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas).  
*Tétanos:* 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal por vía i. v. en intervalos de 1-4 horas. Otra posibilidad es la infusión continua o con sonda gástrica: 3-4 mg/kg de peso corporal en 24 horas.  
*Eclampsia:* en caso de crisis, manifiestas o inminentes, donde no está disponible el sulfato de magnesio, inyectar 10 – 20 mg por vía intravenosa; si es necesario, administrar dosis adicionales por vía intravenosa o por infusión continua (hasta 100 mg en 24 horas). Si la crisis continúa a pesar de la administración de sulfato de magnesio, Valium se puede administrar en una dosis de 5 – 10 mg por vía intravenosa.
- *Coadyuvante para el alivio del espasmo músculo-esquelético:* 5 a 10 mg i. m. o i. v., repetibles si es necesario a las 3-4 horas.

#### *Poblaciones especiales*

*Pacientes pediátricos:* Como medicación preoperatoria: 0,1-0,2 mg/kg i. m. En caso de sedación previa a intervenciones: 0,1-0,2 mg/kg i. v. No se deben utilizar benzodiazepinas sin antes hacer una cuidadosa evaluación de la indicación. La duración del tratamiento en niños mayores de 6 meses debe ser la mínima posible.

*Pacientes de edad avanzada:* Para los trastornos de ansiedad (DSM IV) y tratamiento de la ansiedad como síntoma: la dosis recomendada es la menor cantidad efectiva que sea posible. Estos pacientes deben ser vigilados regularmente al inicio del tratamiento para minimizar esta dosis o la frecuencia de administración y así prevenir la sobredosificación por acumulación (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

*Pacientes con insuficiencia hepática:* Los pacientes con insuficiencia hepática grave no debe tratarse con Valium (*véase Contraindicaciones*). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada con trastornos de ansiedad (DSM IV) y tratamiento de la ansiedad como síntoma: la dosis recomendada es la menor cantidad efectiva que sea posible.

*Pacientes con sobrepeso:* Como sedación previa a intervenciones: 30 mg i. v.

#### *Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. En cualquier caso, después del cese de la sintomatología aguda, si es necesario continuar con la terapia, se hará por vía oral.

#### *Formas de administración*

La inyección intramuscular se hará profunda.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

10

La inyección intravenosa debe aplicarse siempre muy lentamente (aproximadamente 0,5-1 ml por minuto) en vasos de grueso calibre. Una administración excesivamente rápida puede conducir a una apnea. Es aconsejable al usar la vía i. v. el disponer de un sistema de asistencia respiratoria. Las venas muy pequeñas no deben usarse para inyección. En particular, la inyección intraarterial y la extravasación deben evitarse en la medida de lo posible debido a trombosis venosas, flebitis, irritación local, hinchazón y, en casos raros, pueden ocurrir cambios vasculares, particularmente después de inyecciones intravenosas rápidas.

Valium solución inyectable puede administrarse con las siguientes soluciones de infusión: NaCl 0,9%, Dextrosa 5,5% o Dextrosa 10%. No debe mezclarse ni diluirse con otras soluciones o medicamentos en la jeringa o botella de infusión.

Existen evidencias de que el diazepam puede ser adsorbido por las bolsas de infusión de plástico y los equipos de infusión especialmente aquellos que contienen PVC. Esta adsorción conduce a una disminución de la concentración de diazepam en un 50% o más, especialmente cuando las bolsas de infusión preparadas se almacenan durante 24 horas o más en condiciones ambientales cálidas o cuando se usan tubos largos de infusión o bajas velocidades de infusión. Si es posible, se debe evitar el uso de bolsas de infusión y equipos de infusión que contengan PVC cuando se vaya a administrar diazepam (*véase Observaciones particulares*). Se debe tener cuidado al hacer el cambio entre las bolsas y equipos de infusión que contienen PVC y los que no lo contienen.

## **Contraindicaciones**

### ***Administración oral y parenteral***

Valium está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes de hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, al diazepam o a cualquiera de sus excipientes.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Insuficiencia hepática grave, ya que las benzodiazepinas pueden causar encefalopatía hepática.
- Miastenia gravis.
- Síndrome de apnea del sueño.

Las benzodiazepinas no se recomiendan para el tratamiento primario de los trastornos psicóticos. En caso de depresión o estados de ansiedad durante la depresión, las benzodiazepinas no deben utilizarse solas debido al riesgo de suicidio al que están expuestos los pacientes.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

11

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

## **Precauciones y advertencias**

### ***Administración simultánea con alcohol/depresores del sistema nervioso central***

Debe evitarse la administración simultánea de Valium con alcohol y/o depresores del sistema nervioso central. Dicho uso concomitante tiene el potencial para incrementar los efectos clínicos de Valium, incluyendo sedación severa que puede provocar coma o muerte, o depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (*véanse Interacciones y Sobredosificación*).

### ***Antecedentes de alcoholismo, drogadicción o abuso de medicamentos***

Valium solo debe utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes conocidos de alcoholismo, drogadicción y/o abuso de medicamentos.

Se debe evitar el uso de Valium en pacientes con dependencia de una sustancia que ejerce un efecto depresivo sobre el sistema nervioso central, incluido el alcohol.

La excepción a lo anterior es el manejo de los síntomas agudos de abstinencia. Se debe advertir al paciente sobre el consumo simultáneo de alcohol, ya que dicha combinación puede potenciar los efectos adversos de ambas sustancias.

Valium solución inyectable contiene 8,5% de etanol que se corresponde con una cantidad de 170,5 mg por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

### ***Insuficiencia hepática***

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía. Por lo tanto, se debe tener especial cuidado al administrar Valium en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (*véase Contraindicaciones*).

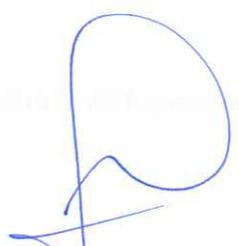
El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas.

### ***Reacciones psiquiátricas y “paradojales”***

Se conoce que la administración de benzodiazepinas puede provocar reacciones paradójales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, 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.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

12

  
INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

### ***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 con alteraciones del comportamiento.

### ***Tolerancia***

El uso continuado de diazepam durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas.

### ***Población pediátrica***

Dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Valium en pacientes pediátricos menores de 6 meses, Valium debe usarse en este grupo etario con extrema precaución y solo en ausencia de otras alternativas terapéuticas disponibles.

El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en la población pediátrica. Valium solución inyectable no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico y puede provocar lesiones irreversibles. También puede ocasionar ictericia en los recién nacidos porque contiene ácido benzoico y benzoato sódico. Además, puede ocasionar reacciones tóxicas y anafilactoides en niños menores de tres años de edad. Por esta razón, Valium solución inyectable solo debe usarse en estos pacientes si no existe otra alternativa terapéutica disponible.

### ***Pacientes de edad avanzada***

Los pacientes de edad avanzada o debilitados deben recibir una dosis menor.

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes, incluso a concentraciones de benzodiazepina en plasma similares, posiblemente debido a cambios relacionados con la edad en las interacciones farmacológicas-receptores, mecanismos post-receptores y función orgánica.

### ***Pacientes con insuficiencia respiratoria***

Se debe tener precaución en casos de insuficiencia cardiorrespiratoria conocida porque los sedantes como el Valium pueden exacerbar la depresión respiratoria preexistente.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

13

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN DGA#ANMAT

### ***Dependencia***

El tratamiento con benzodiazepinas y agentes similares a las benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psicológica (*véase Reacciones adversas*). El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes médicos de abuso de alcohol y/o drogas. Se han informado casos de abusos en personas que abusan de las drogas poliméricas. Valium debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas

Para minimizar el riesgo de dependencia, las benzodiazepinas se deben prescribir solo después de un examen cuidadoso de la indicación y se deben tomar por el menor tiempo posible (como hipnótico, por ejemplo, no más de cuatro semanas de diferencia, en general). La necesidad de tratamiento adicional debe revisarse periódicamente. El tratamiento prolongado solo está indicado en ciertos pacientes (por ejemplo, durante los ataques de pánico) y su beneficio, dados los riesgos, es menos obvio.

### ***Síntomas de abstinencia***

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en temblores, inquietud, trastornos del sueño, ansiedad extrema, tensión, dolor de cabeza, diarrea, dolor muscular, confusión mental, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Sin embargo, pueden presentarse otros síntomas como sudoración, calambres musculares y abdominales, pérdida auditiva y, en casos raros, delirio y convulsiones. En casos graves, pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, sonidos y contacto físico, y alucinaciones.

Cuando se usan benzodiazepinas, cambiar a una benzodiazepina con una vida media significativamente más corta puede provocar síntomas de abstinencia.

Dependiendo de la duración de la acción de la sustancia, los síntomas de abstinencia pueden aparecer desde unas pocas horas hasta una semana, o incluso más, después de suspender el tratamiento.

Para evitar los síntomas de abstinencia, es aconsejable en cada caso detener gradualmente el tratamiento reduciendo las dosis paso a paso. Sin embargo, si se presentan tales síntomas, se requiere una supervisión médica muy cercana y el apoyo al paciente.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### ***Rebote de ansiedad***

El rebote de ansiedad se refiere a un síndrome transitorio por el cual los síntomas que llevaron al tratamiento con Valium reaparecen en forma acentuada. Esto puede suceder cuando se suspende el tratamiento. Este síndrome también puede ir acompañado de otras reacciones, que incluyen cambios en el estado de ánimo, insomnio de rebote y ansiedad, trastornos del sueño e inquietud.

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia y fenómenos de rebote es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento, se recomienda que la dosis disminuya gradualmente.

### ***SNC, psicosis y depresión***

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 con depresión (riesgo de suicidio).

En los pacientes con depresión, Valium sólo actúa sobre el componente ansioso, por lo que no constituye por sí mismo un tratamiento de la depresión y puede eventualmente desenmascarar algunos signos de la misma.

El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en poblaciones de alto riesgo, como pacientes en tratamiento con terapia anticonvulsiva (tratamiento del estado epiléptico y convulsiones graves).

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

### ***Intolerancia a la lactosa***

Valium comprimidos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### ***Miastenia gravis***

Al igual que con cualquier sustancia con propiedades depresivas del sistema nervioso central y/o propiedades mio-relajantes, Valium solución inyectable debe administrarse con especial precaución a pacientes con miastenia gravis debido a debilidad muscular preexistente (*véase Contraindicaciones*).

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

15

  
INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

### ***Apnea del sueño***

Se debe tener especial precaución al inyectar Valium por vía intravenosa. En particular, se ha informado de apnea y paro cardíaco en pacientes de edad avanzada, pacientes gravemente enfermos y pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria.

Cuando se administra Valium solución inyectable a pacientes con apnea del sueño, se debe tener cuidado ya que esto puede aumentar la depresión respiratoria existente.

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

Valium tiene una fuerte influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Antes de recibir Valium, se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen maquinaria hasta que se hayan recuperado completamente. El médico debe decidir cuándo se pueden reanudar estas actividades.

Los pacientes que toman Valium también deben ser advertidos contra el consumo simultáneo de bebidas alcohólicas, ya que dicha asociación puede aumentar los efectos adversos de ambos tipos de sustancias. Si la duración del sueño es insuficiente o se consume alcohol, la probabilidad de un estado de alerta deteriorado puede aumentar (*véase Interacciones*).

Además, Valium solución inyectable contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

#### ***Hombres y mujeres en edad fértil***

Si el producto se prescribe a una mujer en edad fértil, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, se contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.

#### ***Embarazo***

No se ha establecido la seguridad de Valium para su uso en el embarazo en seres humanos. Se ha sugerido un mayor riesgo de malformación congénita asociada con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo.

La revisión de los eventos farmacológicos adversos informados espontáneamente no muestra una incidencia mayor de la que se esperaría de una población similar no tratada. Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo a menos que no haya una alternativa más segura. Antes de administrar Valium durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, los posibles riesgos para el feto deben, como con cualquier otro medicamento, sopesarse con el beneficio terapéutico esperado para la madre.

**Revisión febrero 2020: ORIGINAL.**

16  
INVESTIFARMA S.A.  
FARMACÉUTICA-BIOQUÍMICA  
Directora Técnica  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

La administración continua de benzodiazepinas durante el embarazo puede dar lugar a hipotensión, función respiratoria reducida e hipotermia en el recién nacido (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Los síntomas de abstinencia en los recién nacidos se han informado ocasionalmente con esta clase de medicamentos.

Se debe tener especial cuidado cuando se usa Valium durante las contracciones y el parto, ya que las dosis únicas altas pueden producir irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el recién nacido. Con los recién nacidos debe recordarse que el sistema enzimático involucrado en la descomposición del medicamento aún no está completamente desarrollado (especialmente en los bebés prematuros).

El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

#### *Lactancia*

Diazepam y sus metabolitos pasan a la leche materna. Si el médico considera que el tratamiento con diazepam durante el período de lactancia es absolutamente necesario, debe suspenderse la lactancia materna.

### **Interacciones**

#### ***Interacciones farmacocinéticas fármaco-fármaco***

El metabolismo del diazepam y su metabolito principal, DMDZ (desmetildiazepam), depende de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. Los moduladores de estas enzimas pueden provocar cambios en la disposición y los efectos del diazepam. Se observan fuertes interacciones con compuestos que afectan simultáneamente las dos vías metabólicas oxidativas del diazepam; los efectos moderados solo ocurren incluso con inhibidores potentes, si afectan solo una de las vías metabólicas del diazepam.

Los inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 disminuyen la tasa metabólica y pueden conducir a mayores concentraciones de lo normal de diazepam y el metabolito desmetil, y en consecuencia, a un aumento/prolongación de la sedación y a los efectos ansiolíticos. Tales cambios pueden exacerbar los efectos del diazepam en pacientes con mayor sensibilidad, por ejemplo, debido a su edad, disminución de la función hepática o tratamiento con otros medicamentos que deterioran la oxidación. Los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden conducir a concentraciones más bajas de lo esperado y, por lo tanto, a una falta de eficacia deseada.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

17

  
INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### *Efectos de otras drogas en la farmacocinética de diazepam*

#### *Inhibidores de la enzima*

El jugo de naranja contiene inhibidores potentes de CYP3A4. Cuando el diazepam se administró con jugo de naranja en lugar de agua, la exposición al diazepam aumentó considerablemente (ABC 3,2 veces;  $C_{máx}$  1,5 veces) y el tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima se retrasó.

Los derivados de azol antimicóticos inhiben las vías metabólicas de CYP3A4 y CYP2C19 y conducen a una mayor exposición al diazepam (relación diazepam ABC fluconazol 2,5; voriconazol 2,2) y una vida media de eliminación prolongada del diazepam (con fluconazol de 31 horas a 73 horas; con voriconazol de 31 horas a 61 horas). La influencia de los antimicóticos en los niveles de diazepam solo se observó a las 4 horas después de la administración y más allá. El itraconazol tiene un efecto más moderado sin interacción clínicamente significativa con el diazepam según lo determinado por las pruebas de rendimiento psicomotor.

El inhibidor de la recaptación de serotonina fluvoxamina también es un inhibidor de las dos vías de degradación del diazepam y aumentó no solo la exposición al diazepam en un 180% y prolongó su vida media de eliminación de 51 horas a 118 horas, sino que también aumentó la exposición y el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio (estado estacionario) del metabolito desmetil. La fluoxetina mostró un efecto más moderado sobre el ABC de diazepam (aumento de aproximadamente el 50%) y no afectó la respuesta psicomotora porque las concentraciones combinadas de diazepam y desmetildiazepam fueron similares con y sin fluoxetina.

Los anticonceptivos hormonales combinados parecen reducir el clearance (en un 67%) y prolongar la vida media de eliminación (en un 47%) del diazepam. El deterioro psicomotor inducido por el diazepam en las mujeres que utilizan anticonceptivos puede ser mayor durante el período menstrual de 7 días durante el cual no se administra la preparación hormonal que cuando se toma el anticonceptivo. Existe alguna evidencia de que las benzodiazepinas pueden aumentar la incidencia de sangrado intermenstrual en las pacientes que usan anticonceptivos hormonales. No se observó una interacción farmacológica que resultó en el embarazo.

El inhibidor de la bomba de protones omeprazol, un inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, administrado a una dosis de 20 mg una vez por día aumentó el ABC de diazepam en un 40% y la vida media en un 36%, a una dosis de 40 mg una vez por día omeprazol aumentó el ABC de diazepam en un 122% y la vida media en un 130%. La eliminación de desmetildiazepam también se redujo. El efecto del omeprazol solo se observó en metabolizadores extensos, pero no lentos, del CYP2C19. El esomeprazol (pero no el lansoprazol o el pantoprazol) tiene el potencial de inhibir el metabolismo del diazepam en un grado similar al omeprazol.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

18

INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

El antagonista del receptor H<sub>2</sub> de la histamina, la cimetidina, un inhibidor de múltiples isoenzimas CYP, incluidos CYP3A4 y CYP2C19, reduce el clearance de diazepam y de desmetildiazepam en un 40 a 50%. El efecto no es diferente después de un día o después del tratamiento crónico con cimetidina y da como resultado una mayor exposición y una vida media de eliminación prolongada del diazepam y su metabolito principal después de una dosis única y concentraciones más altas en el estado estacionario después de la dosificación múltiple de diazepam. Se observó una sedación mejorada con la administración conjunta de cimetidina. No se observó dicha interacción farmacocinética con los antagonistas H<sub>2</sub> ranitidina y la famotidina.

El disulfiram inhibe el metabolismo del diazepam (disminución media del clearance del 41%, aumento de la vida media del 37%) y probablemente el metabolismo adicional de los metabolitos activos del diazepam. Pueden producirse efectos sedantes mejorados.

El tratamiento de la tuberculosis puede cambiar la disposición del diazepam. En presencia de isoniazida, la exposición media al diazepam (ABC) y la vida media aumentaron (en promedio 33 al 35%) con los mayores cambios observados en pacientes con fenotipo de acetilador lento.

El bloqueador del canal de calcio diltiazem, un sustrato para las mismas isoenzimas CYP que el diazepam y un inhibidor de CYP3A4, aumentó el ABC (en aproximadamente un 25%) y una vida media prolongada (en un 43% en metabolizadores extensivos del CYP2C19) de diazepam con pequeñas diferencias entre los pacientes con diferentes fenotipos CYP2C19. En presencia de diltiazem, la exposición al desmetildiazepam también tiende a aumentar.

El metabolismo primario de idelalisib es un inhibidor potente de CYP3A4 y aumenta las concentraciones séricas de diazepam, por lo que puede ser necesario considerar la reducción de la dosis.

Los psicoestimulantes modafinilo y armodafinilo inducen CYP3A4 e inhiben CYP2C19; pueden prolongar la eliminación de diazepam y causar sedación excesiva.

#### *Inductores enzimáticos*

La rifampicina tiene un efecto inductor muy potente en CYP3A4 y también tiene un efecto acelerador significativo en la vía CYP2C19. Cuando se dosificó a 600 mg diarios durante 7 días, el clearance de diazepam aumentó 4,3 veces y el ABC disminuyó en un -77%. También se observó una reducción significativa en la exposición a todos los metabolitos de diazepam. Duplicar la dosis diaria de rifampicina no aumentó aún más su efecto.

La carbamazepina es un inductor conocido del CYP3A4 y la eliminación acelerada (aumento del clearance, vida media reducida) del diazepam en 3 veces, mientras que aumenta las concentraciones de desmetildiazepam.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

19

INVESTIFARMA S.A.  
WILIANOS RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

### *Alimentos y antiácidos*

Los alimentos y los antiácidos pueden disminuir la tasa, pero no disminuirán el grado de absorción de diazepam comprimidos; esto puede conducir a efectos atenuados después de una dosis única, pero no influir en las concentraciones en estado estacionario durante la terapia de dosis múltiples.

Los fármacos procinéticos, aumentan la tasa de absorción de diazepam.

La metoclopramida intravenosa, pero no oral, aumenta la tasa de absorción de diazepam y aumenta la concentración máxima alcanzada después de la administración oral.

Los narcóticos (morfina, petidina) disminuyen la tasa de absorción y reducen las concentraciones máximas de diazepam administrado por vía oral.

### *Efecto del diazepam sobre la farmacocinética de otras drogas*

No se ha encontrado que el diazepam induzca o inhiba las enzimas metabolizadoras. Sin embargo, algunas interacciones con otras drogas ocurren donde el diazepam es el precipitante.

La terapia con fenitoína se asoció con concentraciones más altas y un aumento de la intoxicación por fenitoína cuando se combinó con diazepam. Sin embargo, algunos autores no encontraron interacción o incluso redujeron las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se administraron conjuntamente con diazepam.

### *Interacciones farmacodinámicas fármaco-fármaco*

Los pacientes que reciben Valium deben evitar el consumo de alcohol (*véase Precauciones y advertencias*).

Otras referencias a otras sustancias depresoras centrales, incluido el alcohol, también se mencionan en *Sobredosificación*.

Los efectos secundarios mejorados, como la sedación y la depresión cardiorrespiratoria, también pueden ocurrir cuando Valium se administra conjuntamente con cualquier depresor de acción central, incluido el alcohol.

Existen varios informes de hipotensión severa, depresión respiratoria o pérdida del conocimiento en pacientes bajo tratamiento combinado con clozapina y benzodiazepinas, incluido el diazepam.

Se pueden esperar efectos depresores del SNC aditivos cuando se combinan fenotiazinas y benzodiazepinas; se ha informado sedación, depresión respiratoria y obstrucción de las vías respiratorias con el uso combinado de levopromazina y diazepam.

Los efectos aditivos de la olanzapina y el diazepam sobre la sedación y la hipotensión se producen en ausencia de una interacción farmacocinética. No se recomienda el uso concomitante parenteral.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

20

El diazepam aumenta los efectos subjetivos de los opioides de la metadona. Aumenta los efectos de la metadona sobre el diámetro de la pupila y la sedación, y también causa un deterioro significativamente mayor en el tiempo de reacción en comparación con la metadona sola. No se produce interacción farmacocinética entre los dos fármacos.

Se ha observado una pérdida reversible del control de la enfermedad de Parkinson en algunos pacientes tratados con levodopa y diazepam combinados. Esto podría ser causado por la disminución de los niveles de dopamina estriatal.

Las xantinas teofilina y cafeína se oponen a los efectos sedantes y posiblemente ansiolíticos del diazepam parcialmente a través del bloqueo de los receptores de adenosina.

El pretratamiento con diazepam modifica la farmacodinámica y la farmacocinética de la ketamina anestésica. La N-desmetilación de la ketamina se inhibió, lo que condujo a una vida media prolongada y a un tiempo de sueño prolongado inducido por la ketamina. En presencia de diazepam, se requiere una concentración reducida de ketamina para lograr una anestesia adecuada.

## **Reacciones adversas**

### ***Experiencia poscomercialización***

#### *Administración oral y parenteral*

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia 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 prolongada.

#### *Trastornos del sistema nervioso*

Ataxia, disartria, lenguaje confuso, cefalea, temblor, vértigo, disminución de la atención. Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con conductas inadecuadas.

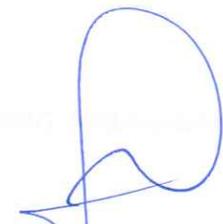
#### *Trastornos psiquiátricos*

Dada la experiencia adquirida, pueden ocurrir reacciones paradójales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzada.

Además, se ha observado estado de confusión, trastornos psíquicos y anímicos, depresión, cambios en la libido.

**Revisión febrero 2020: ORIGINAL.**

21

  
INVEST. FARMAS S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

La administración continuada del medicamento, incluso en dosis terapéuticas, puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede desencadenar fenómenos de retirada o rebote. Asimismo, se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas (véase *Precauciones y advertencias*).

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos*

Debilidad muscular. Se han observado mayor cantidad de casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos que reciben a la vez otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

*Trastornos gastrointestinales*

Náuseas, dolor abdominal bajo, sequedad bucal o hipersalivación, diarrea, 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 de la fosfatasa alcalina sanguínea.

*Trastornos renales y urinarios*

Incontinencia, retención urinaria.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Erupciones cutáneas.

*Trastornos del oído y del laberinto*

Vértigo.

*Trastornos cardíacos*

Insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco.

*Trastornos hepatobiliares*

Muy raramente casos de ictericia.

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

22

INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### *Administración parenteral únicamente*

#### *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Trombosis venosa, flebitis, irritación en el lugar de la inyección, tumefacción local, y con menos frecuencia pueden ocurrir alteraciones vasculares, particularmente luego de la administración intravenosa rápida.

Las venas muy pequeñas no deben utilizarse para inyecciones; en particular, deben evitarse estrictamente las inyecciones intraarteriales o la extravasación.

La inyección intramuscular puede producir dolor local acompañado, en ocasiones, de eritema en el lugar de la inyección. La sensibilidad dolorosa a la palpación local es bastante frecuente.

#### *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*

La depresión cardiorrespiratoria puede ocurrir durante la aplicación rectal de diazepam.

### *Comunicación de reportes de reacciones adversas*

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de efectos adversos asociados con el uso de Valium® al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

***“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”.***

### **Sobredosificación**

#### ***Síntomas***

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de Valium rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede ocasionar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce coma, normalmente dura sólo unas pocas horas, pero también se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores de las benzodiazepinas en la respiración son más graves en pacientes con enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

23

  
INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### **Tratamiento**

Se deben monitorizar las funciones vitales del paciente y establecer medidas de soporte adecuadas 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, por ejemplo, el tratamiento con carbón activado dentro de las primeras 1 a 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 flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Este sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una vida media corta (alrededor de 1 hora), por lo tanto, los pacientes a los que se les administra flumazenil deberán ser monitorizados después de la desaparición de sus efectos. Flumazenil debe emplearse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos).

Para mayor información sobre el uso correcto de este medicamento, véase el *Prospecto Información para el Profesional* respectivo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

### **Observaciones particulares**

#### **Incompatibilidades**

Valium solución inyectable puede administrarse con las siguientes soluciones de infusión: NaCl 0,9%, Dextrosa 5,5% o Dextrosa 10%. La solución inyectable de Valium no debe mezclarse ni diluirse con otras soluciones o medicamentos en la jeringa o bolsa de infusión.

#### **Uso de equipos de infusión que contengan PVC**

El uso de bolsas de infusión o equipos de infusión que contengan PVC puede provocar una disminución de las concentraciones de diazepam (véase *Posología y formas de administración*).

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

24

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

Página 25 de 41

### ***Período de validez***

Una vez abiertas las ampollas de Valium, son química y físicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente.

Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

### ***Precauciones especiales de conservación***

#### ***Comprimidos***

Los comprimidos de 5 mg y 10 mg deben conservarse a temperatura inferior a 30° C.

#### ***Ampollas***

Las ampollas deben conservarse a temperatura inferior a 30° C. Conservar la ampolla en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "Período de validez".

### ***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Revisión febrero 2020: ORIGINAL.**

25

  
INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

**Presentación**

**10 mg solución inyectable**

Ampolla de 2 ml con 10 mg envases con 5, 6, 25 y 50 (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario)

**5 mg y 10 mg comprimidos**

Comprimidos con 5 mg envases con 20, 30, 60, 100 y 500 (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario)

Comprimidos con 10 mg envases con 20, 30, 50, 60, 100 y 500 (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario)

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 28.378.

**10 mg solución inyectable**

**Fabricado por:** Cenexis S. A. S.,  
Fontenay-Sous-Bois, Francia

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**5 mg y 10 mg comprimidos**

**Fabricado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Est. dos Bandeirantes 2020  
Rio de Janeiro, Brasil

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

**Todas las presentaciones**

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW  
Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

**Información al Consumidor (Argentina):  
(011) 4346-9910**

Fecha de última revisión: febrero 2020.  
RI+CSM (Rev. 09/2018)+ANMAT rcp 1+CDS: 9.0C.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-99186742 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.15 13:02:59 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.15 13:03:01 -03:00

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**Valium® 5 mg y 10 mg comprimidos**  
**Valium® 10 mg/2 ml solución inyectable**  
**Diazepam**

**Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el paciente*.

**Contenido de la *Información para el paciente***

1. Qué es Valium y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Valium
3. Cómo es el tratamiento con Valium
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Valium
6. Contenido del envase e información adicional

**1. QUÉ ES VALIUM Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Valium contiene como principio activo diazepam, que pertenece al grupo de medicamentos denominados benzodiazepinas.

Valium se presenta en forma de comprimidos y de solución inyectable.

**Valium comprimidos está indicado para:**

*Ansiedad*

Valium está indicado para el tratamiento, a corto plazo, del trastorno de ansiedad (DSM IV) y para el tratamiento de la ansiedad como síntoma.

**Revisión febrero 2020: ORIGINAL.**

1

INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Directora Técnica

#### *Deprivación alcohólica*

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

#### *Terapia anticonvulsiva*

Por vía oral Valium puede emplearse 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 eficacia del medicamento para cada paciente individual.

#### *Dolor músculo-esquelético*

Coadyuvante para aliviar el 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.

### **Valium solución inyectable está indicado para:**

#### *Ansiedad*

Valium está indicado para el tratamiento, a corto plazo, del trastorno de ansiedad (DSM IV) y para el tratamiento de la ansiedad como síntoma, **sólo en pacientes adultos.**

#### *Medicación preoperatoria, inducción a la anestesia y sedación*

Como medicación preoperatoria está indicado para la sedación basal en pacientes con ansiedad o tensión, inducción a la anestesia y sedación previa a las intervenciones diagnósticas, quirúrgicas y procedimientos endoscópicos (cateterismo cardíaco).

#### *Deprivación alcohólica*

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

#### *Terapia anticonvulsiva*

Tratamiento agudo del estado epiléptico y convulsiones graves. Tratamiento de la eclampsia cuando el sulfato de magnesio esté contraindicado, sea ineficaz o no se encuentre disponible. En este caso se deberá evaluar el posible riesgo para el feto frente al beneficio terapéutico para la madre.

#### *Espasmo muscular*

Coadyuvante para el tratamiento de los espasmos musculares reflejos (incluido el tétanos) debidos a traumatismos locales (lesión, inflamación). 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.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

2

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR VALIUM

**No debe administrarse Valium comprimidos ni solución inyectable si:**

- Conoce que es alérgico (hipersensible) al diazepam, a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Valium*) o a otras benzodiazepinas.
- Sufre de insuficiencia respiratoria grave (sensación de ahogo).
- Se despierta durante la noche debido a una interrupción de la respiración, denominado síndrome de apnea del sueño.
- Padece de insuficiencia hepática grave (el hígado no puede cumplir con sus funciones), ya que las benzodiazepinas pueden provocarle encefalopatía hepática (pérdida de la función cerebral cuando se daña el hígado y no elimina toxinas de la sangre).
- Tiene miastenia gravis, una enfermedad específica de los músculos.
- Sufre dependencia de drogas o alcohol, no debe usar Valium, a menos que su médico se lo indique formalmente.

### **Precauciones y advertencias**

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Valium comprimidos o Valium solución inyectable.

Valium comprimidos y Valium solución inyectable deben utilizarse con especial precaución en las siguientes situaciones:

Si tiene insuficiencia hepática de leve a moderada, informe a su médico para que tome precauciones especiales.

Si tiene alguna enfermedad del sistema respiratorio, porque los sedantes de Valium pueden exacerbar la depresión respiratoria preexistente.

Informe a su médico si sufre de otras enfermedades, si usted es alérgico o si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento de uso sistémico o tópico (incluso los de venta libre).

Si usted sabe que padece una intolerancia a ciertos azúcares, sólo tome comprimidos de Valium después de haber sido autorizado por su médico.

Si tiene antecedentes conocidos de alcoholismo, drogadicción y/o abuso de medicamentos debe evitar el uso de Valium, ya que el consumo simultáneo puede potenciar los efectos adversos de ambas sustancias. Su médico considerará excepcionalmente su uso para el manejo de los síntomas agudos de abstinencia.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

3

INVESTIFARMA S.A.  
FARMACIA S. DIVES  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

Valium solución inyectable contiene 8,5% de etanol (alcohol); que se corresponde con una cantidad de 170,5 mg por dosis, lo que equivale a 4,3 ml de cerveza o 1,8 ml de vino. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

Su médico decidirá la conveniencia de que tome una dosis inferior de Valium comprimidos o de que no lo tome en absoluto. Asimismo, su médico decidirá usar una dosis inferior de Valium solución inyectable o que no lo use en absoluto.

Si se producen reacciones paradójales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta, su médico le indicará la suspensión del uso del medicamento. Estas reacciones son más frecuentes en población pediátrica y pacientes de edad avanzada.

Con el uso de benzodiazepinas usted puede padecer de amnesia anterógrada (un tipo de pérdida de memoria), la cual puede estar acompañada de un comportamiento inapropiado.

### ***Tolerancia***

El uso continuado de diazepam durante largo tiempo puede producir una disminución de la respuesta a la acción de las benzodiazepinas.

### ***Riesgo de dependencia***

El tratamiento con benzodiazepinas y agentes similares a las benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes médicos de abuso de alcohol y/o drogas. Valium debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas

Para minimizar el riesgo de dependencia deben tenerse en cuenta estas precauciones:

- El uso de benzodiazepinas se hará sólo bajo prescripción médica (nunca porque hayan dado resultado en otros pacientes), y nunca las aconseje a otras personas.
- No aumente en absoluto las dosis prescritas por su médico, ni prolongue el tratamiento más tiempo del recomendado.
- Consulte con su médico regularmente para que decida si debe continuar el tratamiento.
- Una vez que se haya desarrollado la dependencia, su médico le indicará los pasos a seguir y aplicará el tratamiento correspondiente.
- Siga estrictamente las instrucciones de su médico.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

4

INVESTIFARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### ***Síntomas de abstinencia***

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento irá acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en temblores, inquietud, trastornos del sueño, ansiedad extrema, tensión, dolor de cabeza, diarrea, dolor muscular, confusión mental, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Sin embargo, pueden presentarse otros síntomas como sudoración, calambres musculares y abdominales, pérdida auditiva y, en casos raros, delirio y convulsiones. En casos graves, pueden ocurrir los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, sonidos y contacto físico, y alucinaciones.

Para evitar los síntomas de abstinencia, es aconsejable en cada caso detener gradualmente el tratamiento reduciendo las dosis paso a paso. Sin embargo, si se presentan tales síntomas, se requiere una supervisión médica muy cercana y el apoyo al paciente.

### ***Rebote de ansiedad***

El rebote de ansiedad se refiere a un síndrome transitorio por el cual los síntomas que llevaron al tratamiento con Valium reaparecen en forma acentuada. Esto puede suceder cuando se suspende el tratamiento. Este síndrome también puede ir acompañado de otras reacciones, que incluyen cambios en el estado de ánimo, ansiedad, trastornos del sueño e inquietud.

Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia y fenómenos de rebote es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento, su médico le indicará que disminuya gradualmente la dosis.

### ***Sistema nervioso central, psicosis y depresión***

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 con depresión (riesgo de suicidio).

En los pacientes con depresión, Valium sólo actúa sobre el componente ansioso, por lo que no constituye por sí mismo un tratamiento de la depresión y puede eventualmente desenmascarar algunos signos de la misma.

El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en poblaciones de alto riesgo, como pacientes en tratamiento con terapia anticonvulsiva (tratamiento del estado epiléptico y convulsiones graves).

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

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

5

INVESTIFARMA S.A.  
WILIANA S. RIVAS  
Farmacéutica Líder  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

### ***Población pediátrica***

Dado que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Valium en pacientes pediátricos menores de 6 meses, su médico usará Valium con extrema precaución y solo en ausencia de otras alternativas terapéuticas disponibles.

El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en la población pediátrica. Valium solución inyectable no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico y puede provocar lesiones irreversibles. También puede ocasionar ictericia en los recién nacidos porque contiene ácido benzoico y benzoato sódico. Además, puede ocasionar reacciones tóxicas y anafilactoides en niños menores de tres años de edad. Por esta razón, su médico solo usará Valium solución inyectable si no existe otra alternativa terapéutica disponible.

### ***Pacientes de edad avanzada***

Los pacientes de edad avanzada o debilitados deben recibir una dosis menor.

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes. Siga cuidadosamente sus instrucciones.

### ***Uso de Valium con otros medicamentos***

El uso de otros medicamentos puede influir sobre el efecto de Valium. Esto es extremadamente importante porque el uso simultáneo de más de un fármaco puede aumentar o disminuir su efecto.

Sin la aprobación de su médico, usted no debe recibir otros medicamentos junto con Valium que actúan sobre el cerebro (tranquilizantes, inductores del sueño, antidepresivos, analgésicos potentes y antiepilépticos), así como relajantes musculares, algunas drogas contra las úlceras estomacales, la tuberculosis, las enfermedades fúngicas, el asma y los medicamentos para la abstinencia de alcohol, ya que pueden tener una influencia recíproca.

Consulte con su médico si necesita más información.

### ***Uso de Valium con los alimentos y bebidas***

Las bebidas alcohólicas aumentan los efectos sedantes de Valium, por lo tanto, evite su consumo durante el tratamiento. Si necesita información adicional consulte con su médico.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

6

INVESTIFARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmaceutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### *Fertilidad, embarazo y lactancia*

Consulte con su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### *Hombres y mujeres en edad fértil*

Si se prescribe Valium a una mujer en edad fértil, se le recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, se contacte con su médico quien le indicará la retirada del tratamiento.

#### *Embarazo*

Antes de comenzar el tratamiento, su médico debe saber si está o sospecha estar embarazada o bien si desea estarlo. El médico decidirá entonces la conveniencia o no de administrarle Valium.

Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo a menos que no haya una alternativa más segura. Antes de administrar Valium durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, los posibles riesgos para el feto deben, como con cualquier otro medicamento, sopesarse con el beneficio terapéutico esperado para la madre.

Si por estricta exigencia médica, Valium solución inyectable se administra antes o durante el parto, pueden aparecer irregularidades en la frecuencia cardíaca fetal e hipotonía, succión deficiente, hipotermia (temperatura corporal anormalmente baja), y depresión respiratoria moderada en el recién nacido. Asimismo, se han informado casos de síndrome de abstinencia en los recién nacidos.

El contenido de alcohol en Valium solución inyectable debe tenerse en cuenta en mujeres embarazadas o en período de lactancia.

#### *Lactancia*

No debe tomar Valium durante el período de lactancia, pues diazepam y sus metabolitos pasan a la leche materna. Si el médico considera que el tratamiento con diazepam durante el período de lactancia es absolutamente necesario, debe suspenderse la lactancia materna.

### *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*

Valium tiene una fuerte influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, ya que puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Antes de recibir Valium, su médico le advertirá que no conduzca ni utilice maquinaria hasta que se haya recuperado completamente. Su médico decidirá cuándo se pueden reanudar estas actividades.

Su médico le advertirá para que no consuma simultáneamente Valium y bebidas alcohólicas, ya que esta asociación puede aumentar los efectos adversos de ambos tipos de sustancias. Si la duración del sueño es insuficiente o usted consume alcohol, la probabilidad de un estado de alerta deteriorado puede verse aumentada.

Además, Valium solución inyectable contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

7

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### 3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON VALIUM

#### **Valium comprimidos y solución inyectable**

Siga exactamente las instrucciones de administración de Valium indicadas por su médico. Él es quien determinará la dosis más adecuada, dependiendo de la naturaleza de su enfermedad, su edad y peso, así como la duración del tratamiento.

En los pacientes ancianos o que padezcan algún trastorno hepático o renal, o bien debilidad muscular, en niños, en enfermos debilitados o que tengan un nivel de albúmina sérica bajo, el médico prescribirá una dosis inferior.

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja posible y no debe excederse de la dosis máxima.

Si estima que la acción de Valium es demasiado fuerte o débil, comuníquese a su médico.

#### **Valium comprimidos**

##### *Formas de administración*

Los comprimidos de Valium deben tomarse sin masticar, con un poco de agua o una bebida no alcohólica.

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

##### *Duración del tratamiento*

La duración del tratamiento del trastorno de ansiedad (DSM IV) y para el tratamiento de la ansiedad como síntoma debe ser lo más breve posible y no debe exceder el período de 8 a 12 semanas, incluyendo el retiro gradual de la droga. Consulte con su médico regularmente para que decida si debe continuarse el tratamiento.

No prolongue el tratamiento más tiempo del recomendado.

Para evitar síntomas de abstinencia, no debe dejar de tomar Valium comprimidos bruscamente, sobre todo si lo ha estado tomando durante largo tiempo.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

8

  
INVESTIFARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmaceutica-Bioquímica  
Directora Técnica

### ***Si toma más Valium comprimidos del que debiera***

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217),

indicando el medicamento y la cantidad utilizada. Se recomienda llevar el envase y el Prospecto Información para el profesional respectivo.

### ***Si olvidó tomar Valium comprimidos***

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Por el contrario, debe continuar con la dosis normal.

### ***Si interrumpe el tratamiento con Valium comprimidos***

Al cesar la administración pueden aparecer inquietud, ansiedad, insomnio, falta de concentración, dolor de cabeza y sofocos. No se recomienda, en general, interrumpir bruscamente la medicación, sino reducir gradualmente la dosis, de acuerdo con las instrucciones del médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

### **Valium solución inyectable**

#### ***Formas de administración***

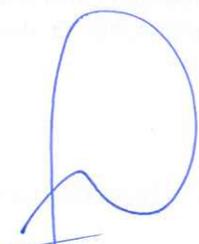
Valium se administra mediante una inyección intramuscular profunda.

También Valium se administra por medio de inyección intravenosa y debe aplicarse siempre muy lentamente (aproximadamente 0,5-1 ml por minuto) en vasos de grueso calibre. Una administración excesivamente rápida puede conducir a una apnea. Es aconsejable al usar la vía i. v. el disponer de un sistema de asistencia respiratoria. Las venas muy pequeñas no deben usarse para inyección. En particular, la inyección intraarterial y la extravasación deben evitarse en la medida de lo posible debido a trombosis venosas, flebitis, irritación local, hinchazón y, en casos raros, pueden ocurrir cambios vasculares, particularmente después de inyecciones intravenosas rápidas.

Valium puede administrarse con las siguientes soluciones electrolíticas de infusión: NaCl 0,9%, Dextrosa 5,5% o Dextrosa 10%. **Se debe evitar el uso de bolsas y equipos de infusión que contengan PVC cuando se vaya a administrar el medicamento.**

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

9

  
INVESTI FARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica - Bioquímica  
Directora Técnica  
IF-2020-16180082-APN DGA#ANMAT

### ***Duración del tratamiento***

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. En cualquier caso, después del cese de la sintomatología aguda, si es necesario continuar con la terapia, se hará por vía oral.

### ***Si usa más Valium solución inyectable del que debiera***

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente con su médico, concurra al Hospital más cercano o comuníquese con el Centro de Toxicología:  
Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;  
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;  
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217),  
indicando el medicamento y la cantidad ingerida. Se recomienda llevar el envase y el Prospecto Información para el profesional respectivo.

### ***Si interrumpe el tratamiento con Valium solución inyectable***

Después de la retirada del tratamiento pueden aparecer en forma transitoria los síntomas previos al mismo (aunque más acentuados), se recomienda disminuir la dosis en forma gradual hasta su supresión definitiva.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

## **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, Valium comprimidos y solución inyectable puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes las experimentan.

Informe inmediatamente a su médico si presenta alguna de las siguientes reacciones adversas durante el tratamiento con Valium.

La mayoría de los pacientes tolera bien Valium, pero las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son fatiga, somnolencia y debilidad muscular y están generalmente relacionados con la dosis. Todas estas reacciones adversas ocurren mayoritariamente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración prolongada.

Ocasionalmente se han descrito otras reacciones adversas, tales como: ataxia (incapacidad para coordinar los movimientos musculares voluntarios), disartria (dificultad de articular las palabras), lenguaje confuso, dolor de cabeza, temblor, vértigo, disminución de la atención. Puede aparecer amnesia anterógrada (dificultad para recordar hechos recientes) a dosis normales, el riesgo aumenta cuando se incrementa la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados con alteraciones del comportamiento.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

10

INVESTIFARMA S.A.  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

Se conoce que cuando se utilizan benzodiazepinas pueden ocurrir reacciones adversas sobre el comportamiento, tales como: intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio (incoherencia de las ideas), ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis (pérdida de contacto con la realidad), hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Estas reacciones son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y en la población pediátrica. Si le ocurren estas reacciones, debe interrumpir el tratamiento y contactarse inmediatamente con su médico.

Además, se observó estado de confusión, trastornos psíquicos y anímicos, depresión, cambios en la libido.

Por otra parte, el uso de benzodiazepinas puede conducir a una dependencia física, principalmente cuando se usa el medicamento en forma ininterrumpida durante largo tiempo. No se recomienda la supresión del tratamiento, ya que puede desencadenar fenómenos de retirada o rebote. Ante cualquier duda, consulte con su médico y siga sus instrucciones.

Se ha observado debilidad muscular, un aumento del riesgo de caídas y fracturas en pacientes de edad avanzada y en aquéllos que estén tomando a la vez otros medicamentos sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas).

Pueden presentarse náuseas, dolor abdominal bajo, sequedad bucal o hipersalivación, diarrea, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales.

Ocasionalmente se ha descrito diplopía (visión doble) y visión borrosa.

También se pueden presentar hipotensión y depresión circulatoria.

Otras reacciones adversas son frecuencia cardíaca irregular, muy raramente aumento de transaminasas y de la fosfatasa alcalina en sangre.

Es posible que se presenten incontinencia o retención urinaria.

Pueden ocurrir erupciones cutáneas.

Se han informado casos de vértigo.

También, es posible que se presente insuficiencia cardíaca, incluyendo para cardíaco.

Muy raramente se ha informado ictericia (aspecto amarillento de la piel y de los ojos).

Puede presentarse depresión respiratoria, incluida la insuficiencia respiratoria.

Durante la administración parenteral (solución inyectable) se observó: trombosis venosa (hinchazón y formación de coágulos en una vena), flebitis (inflamación de las venas), irritación en el lugar de la inyección, tumefacción (hinchazón) local, o más raramente pueden presentarse alteraciones vasculares, sobre todo después de la inyección intravenosa rápida.

Las venas muy pequeñas no deben utilizarse para inyecciones; en particular, deben evitarse estrictamente las inyecciones intraarteriales o la extravasación.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

11

  
INVESTI FARMA S.A.  
IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

La inyección intramuscular puede producir dolor local acompañado, en ocasiones, de eritema (enrojecimiento) en el lugar de la inyección. La sensibilidad dolorosa a la palpación local es bastante frecuente.

Puede ocurrir depresión cardiorrespiratoria durante la aplicación rectal de diazepam.

Si considera que alguna de las reacciones adversas que sufre es grave o si experimenta cualquier reacción adversa no mencionada en esta *Información para el paciente*, informe a su médico.

### **Comunicación de reportes de reacciones adversas**

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha sobre efectos adversos asociados con el uso de Valium® al Área de Farmacovigilancia de Investi S. A. al siguiente teléfono (011) 4346-9910.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

**“Ante cualquier inconveniente con el producto,  
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:  
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>  
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”.**

## **5. CONSERVACIÓN DE VALIUM**

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en el blíster, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los comprimidos de 5 mg y 10 mg deben conservarse a temperatura inferior a 30°C.
- Las ampollas deben conservarse a temperatura inferior a 30° C. Conservar la ampolla en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz. Una vez abiertas las ampollas de Valium, son química y físicamente estables durante 24 horas a temperatura ambiente.
- Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, el tiempo y las condiciones de almacenamiento hasta su empleo serán responsabilidad del usuario, a menos que la dilución se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas.
- Los medicamentos de uso parenteral deben comprobarse visualmente antes de su administración para detectar la posible existencia de partículas o decoloración.
- 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.

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

12

INVESTIFARMA S.A.  
SUNDTIA S.R.L.S.  
Farmacéutica-Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### *Composición de Valium 5 mg comprimidos*

- El principio activo es diazepam. Cada comprimido contiene 5 mg de diazepam.
- Los otros ingredientes son: lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio y óxido de hierro amarillo.

### *Composición de Valium 10 mg comprimidos*

- El principio activo es diazepam. Cada comprimido contiene 10 mg de diazepam.
- Los otros ingredientes son: lactosa, almidón de maíz, estearato de magnesio e índigo carmín.

### *Composición de Valium 10 mg/2 ml solución inyectable*

- El principio activo es diazepam. Cada ampolla de 2 ml contiene 10 mg de diazepam.
- Los otros ingredientes son: propilenglicol, alcohol, alcohol bencílico, benzoato sódico, ácido benzoico y agua destilada.

**Advertencia:** *Valium solución inyectable 10 mg:* Contiene 0,17 g/ ampolla de alcohol etílico.

**No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.**

### *Aspecto y contenido del envase de Valium 5 mg comprimidos*

El comprimido es de color amarillo pálido, el cual se suministra en envases con 20, 30, 60, 100 y 500 comprimidos (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario).

### *Aspecto y contenido del envase de Valium 10 mg comprimidos*

El comprimido es de color azul pálido a azul claro, el cual se suministra en envases con 20, 30, 50, 60, 100 y 500 comprimidos (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario).

### *Aspecto y contenido del envase de Valium 10 mg/2 ml solución inyectable*

La ampolla de 2 ml con solución inyectable se suministra en envases con 5, 6, 25 y 50 (los dos últimos para Uso Exclusivo Hospitalario).

*10 mg solución inyectable*

**Fabricado por:** Cenexis S. A. S.,  
Fontenay-Sous-Bois, Francia

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

*5 mg y 10 mg comprimidos*

**Fabricado por:** Produtos Roche Q. F. S. A.  
Est. dos Bandeirantes 2020  
Rio de Janeiro, Brasil

**Para:** Roche International Limited  
Montevideo, Uruguay

*Todas las presentaciones*

**Importado por:** Investi Farma S. A.  
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW  
Buenos Aires, Argentina  
Directora Técnica: Viviana S. Rivas  
Farmacéutica y Bioquímica

**Información al Consumidor (Argentina):**  
**(011) 4346-9910**

*Fecha de última revisión:* febrero 2020.  
*RI+CSM (Rev. 09/2018)+ANMAT rcp 1+CDS: 9.0C.*

Revisión febrero 2020: ORIGINAL.

14

INVESTIFARMA S.A.  
VIVIANA S. RIVAS  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica

IF-2020-16180082-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-99186742 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.15 13:02:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.15 13:03:25 -03:00