República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9072-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Noviembre de 2019

Referencia: EX-2018-41665875-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2018-41665875-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. solicita la aprobación de nuevo proyecto prospecto para la Especialidad Medicinal denominada DAIV / DIAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE / DIAZEPAM 10 mg / 2 ml; aprobada por Certificado Nº 42768.

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 Nº 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 LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DAIV / DIAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración:

SOLUCIÓN INYECTABLE / DIAZEPAM 10 mg / 2 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-82308532-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. –Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 42768, 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 prospecto. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2018-41665875-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.08 10:46:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 10:46:47 -03:00

Laboratorio Internacional Argentino SA

PROYECTO DE PROSPECTO

DAIV

DIAZEPAM

Solución Inyectable

Industria Argentina — Venta bajo receta archivada – Lista IV

FÓRMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada ampolla o jeringa prellenada contiene:

Diazepam	10,00 mg
Propilenglicol	800,00 mg
Alcohol etílico	252 µl / ***10,13% P/V***
Benzoato de sodio	95,00 mg
Ácido benzoico	5,00 mg
Alcohol bencílico	28,00 µl
Agua para inyectables c.s.p.	2,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hipnosedante. Ansiolítico. Relajante muscular. Anticonvulsivante.

Clasificación ATC: NO5BA

INDICACIONES

Ansiedad

Para el tratamiento sintomático (agitación, ansiedad y tensión psíquica) del trastorno de ansiedad (DSM IV) moderado a grave.
Por vía parenteral, DAIV está indicado en el tratamiento de los casos moderados a graves de agitación, ansiedad y tensión psíquica.
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 de la excitación, el pánico, el temblor y las alucinaciones (delirium tremens).

Terapia anticonvulsiva

Tratamiento agudo del status epiléptico, convulsiones graves, el tétanos y segunda línea de tratamiento de la preeclampsia o eclampsia (si el sulfato de magnesio no está disponible o si las crisis epilépticas continúan a pesar de la administración de sulfato de magnesio). En

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

este caso se deberá evaluar el posible riesgo para el feto frente al beneficio terapéutico para la madre.

Espasmo muscular

Es un buen coadyuvante para el tratamiento de los espasmos musculares reflejos 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 paraplejia, así como en la atetosis y el síndrome de rigidez generalizada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Acción Farmacológica: El diazepam es un miembro del grupo de los tranquilizantes benzodiazepínicos con efectos ansiolíticos, sedantes, miorrelajantes, anticonvulsivos y amnésicos que obedecen a la facilitación de las acciones del ácido gamma-aminobutírico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio más importante del cerebro. **Farmacocinética**:
Absorción
Cuando se inyecta por vía intramuscular, la absorción es completa, aunque no siempre más rápida que cuando se aplica por vía oral.

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

Metabolismo o Biotransformación
El diazepam se metaboliza fundamentalmente hacia metabolitos con actividad farmacológica como N-desmetildiazepam, temazepam y oxazepam.
El metabolismo oxidativo de diazepam está mediado por las isoenzimas CYP3A y CYP2C19. Oxazepam y temazepam además se conjugan con el ácido glucurónico.

Eliminación
La concentración plasmática de diazepam decae de manera bifásica en el tiempo cuando se administra por vía intravenosa: se observa una fase inicial de distribución rápida y extensa que se continúa con otra de eliminación terminal prolongada (semivida de hasta 48 horas). La semivida de eliminación del metabolito activo N-desmetildiazepam llega hasta 100 horas. El diazepam y sus metabolitos se excretan fundamentalmente en la orina, sobre todo en forma conjugada. El aclaramiento del diazepam representa 20-30 ml/min.

PAULA FERNÁNDEZ
PROCURADORA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

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

Datos preclínicos sobre seguridad
Los estudios de fertilidad realizados en ratas que recibieron diazepam por vía oral a dosis de 100 mg/kg/día presentaron una disminución en el número de gestaciones y en el número de crías vivas.
Estudios realizados en ratas y conejos que recibieron 80-300 mg/kg/día y 20-50 mg/kg/día respectivamente no revelaron efectos teratogénicos en la descendencia. Por el contrario, el diazepam es teratogénico en ratones a dosis de 45-50 mg/kg, 100 mg/kg y 140 mg/kg/día así como en hamsters a 280 mg/kg.
De los estudios de mutagénesis se derivan resultados contradictorios.
Ratones macho que recibieron en la dieta diazepam mostraron un incremento de la incidencia de tumores hepáticos. Otros estudios no han mostrado actividad carcinogénica.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Estados de ansiedad media/grave: La dosis para adultos es 2 a 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa, repetidos a las 3-4 horas si es necesario. La recomendación de dosis en pacientes de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es la menor cantidad efectiva que sea posible.

Pacientes con deprivación alcohólica: 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa. En caso necesario, a las 3-4 horas 5-10 mg (Otra pauta: 0,1-0,2 mg / kg vía intravenosa repetidos cada 8 horas, hasta cese de los síntomas). Luego tratamiento oral.

Como premedicación: 10-20 mg vía intramuscular, una hora antes de inducir a la anestesia. Niños: 0,1-0,2 mg/kg vía intramuscular.

Para inducción anestésica: 0,2-0,5 mg/kg vía intravenosa.

Sedación previa a intervenciones: 10-20 mg vía intravenosa (5 mg inicialmente y cada 30 segundos 2,5 mg hasta caída de los párpados a media pupila). En pacientes obesos 30 mg vía intravenosa; niños: 0,1-0,2 mg/kg vía intravenosa.

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 13895
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

En status epilepticus: 0,15-0,25 mg/kg vía intravenosa repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario, o en perfusión continua. (Dosis máxima: 3 mg/kg en 24 horas).

Tétanos: Se debe administrar 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa en intervalos de 1-4 horas. Otra posibilidad es la perfusión continua o con sonda gástrica (3-4 mg/kg de peso corporal en 24 horas).

Preeclampsia y eclampsia: En caso de convulsión, o si existe riesgo de producirse, y el sulfato de magnesio no está disponible, administrar 10-20 mg por inyección intravenosa. Si se requieren dosis adicionales, se pueden administrar, tanto por inyección intravenosa como en perfusión continua intravenosa, hasta un máximo de 100 mg en 24 horas. La dosis de 100 mg es la dosis total que puede ser administrada en 24 horas, esta dosis no debe administrarse como una inyección intravenosa única sino como una serie inyecciones intravenosas lentas o como perfusión continua intravenosa. Si las crisis epilépticas continúan a pesar de la administración de sulfato de magnesio, se puede administrar DAIVen una dosis de 5-10 mg por inyección intravenosa.

En espasmos musculares: 5 a 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa, repetibles si es necesario a las 3-4 horas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: se deberá reducir la dosis. 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.

Población pediátrica: no se deben utilizar benzodiazepinas sin antes hacer una cuidadosa evaluación de la indicación.

Pacientes con alteración de la función hepática: en el tratamiento de enfermos con insuficiencia hepática, se deberá reducir la dosis.

Forma de administración
La inyección intramuscular se hará profunda.
La inyección intravenosa debe siempre aplicarse 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 intravenosa el disponer de un sistema de asistencia respiratoria. Evítese la inyección intraarterial.
DAIV solución inyectable puede administrarse con las siguientes soluciones de perfusión: Dextrosa 5,5%. No debe mezclarse ni diluirse con otras soluciones o medicamentos en la jeringa o botella de perfusión.
Existen evidencias de que el diazepam puede ser adsorbido por las bolsas de perfusión de plástico y los equipos de perfusión que contienen PVC. Esta adsorción conduce a una

PAULA FERNANDEZ
DIRECTORA TECNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

disminución de la concentración de diazepam en un 50% o más, especialmente cuando las bolsas de perfusión preparadas se almacenan durante 24 horas o más en condiciones ambientales cálidas o cuando se usan tubos largos de perfusión o bajas velocidades de perfusión. **Se debe evitar el uso de bolsas y equipos de perfusión que contengan PVC cuando se vaya a administrar diazepam.** Se debe tener cuidado al hacer el cambio entre las bolsas y equipos de perfusión que contienen PVC y los que no contienen PVC.
En cualquier caso, tras el cese de la sintomatología aguda, si procede continuar el tratamiento se hará por vía oral.

CONTRAINDICACIONES

DAIV está contraindicado en pacientes con:
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos.
- Miastenia gravis
- Insuficiencia respiratoria severa
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática severa

ADVERTENCIAS

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC
Debe evitarse el uso concomitante de DAIV con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de DAIV, incluyendo sedación intensa, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante.

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción
DAIV debe utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.
Una excepción a esto último es el tratamiento de síntomas agudos de retirada.
Cuando se administre DAIV solución inyectable, sobre todo por vía intravenosa, a pacientes de edad avanzada, enfermos muy debilitados y a pacientes con una reserva cardiaca o pulmonar limitada debe prestarse mucha atención a la posibilidad de que ocurra una apnea y/o parada cardiaca.
No conviene utilizar las venas de menor tamaño para la inyección. Más concretamente, se evitará de forma rigurosa la inyección intraarterial o la extravasación porque puede producirse una trombosis venosa, flebitis, irritación local, tumefacción o, más raramente, lesiones vasculares, especialmente después de la inyección intravenosa rápida.
En pacientes de edad avanzada y enfermos debilitados se utilizarán dosis más bajas.
Se tomarán las precauciones habituales en el tratamiento de los enfermos con alteraciones de la función renal o hepática.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

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

Dependencia
El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración del tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo.
Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: pérdida del sentido de la realidad, despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote y ansiedad
Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas – aunque más acentuados – que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Duración del tratamiento
La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
FARMACÉUTICA M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Laboratorio Internacional Argentino SA

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente. Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Amnesia
Debe tenerse en cuenta que las benzodiazepinas pueden provocar amnesia anterógrada incluso a dosis terapéuticas, y que el riesgo se eleva al aumentar la dosis. Los efectos amnésicos pueden ir asociados a alteraciones del comportamiento.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas
Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.
Estas reacciones son más frecuentes en población pediátrica y pacientes de edad avanzada.

Grupos especiales de pacientes
No se ha establecido la seguridad y eficacia de DAIV en niños menores de 6 meses, por lo que no debe utilizarse en este grupo de edad Sólo se podrá utilizar si no existen otras alternativas terapéuticas.
La duración del tratamiento en niños mayores de 6 meses debe ser la mínima posible. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor. También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria. Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía.
Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.
Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).
En los pacientes con depresión, DAIV 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.
En pacientes epilépticos que reciban tratamiento de larga duración con DAIV (o cualquier otra benzodiazepina), no se recomienda el uso del antagonista de las benzodiazepinas (flumazenilo), ya que la supresión brusca del efecto protector de un agonista benzodiazepínico puede dar lugar a convulsiones en los pacientes epilépticos, a pesar de que dicho antagonista ejerce intrínsecamente un ligero efecto anticonvulsivante.

Advertencias sobre excipientes
Este medicamento contiene etanol.
Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15095
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO SA

El contenido de alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en período de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia.
Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico. Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de tres años de edad.
Este medicamento contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. Este medicamento puede producir ictericia en los recién nacidos porque contiene ácido benzoico y benzoato de sodio.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Interacción farmacocinética fármaco-fármaco
El metabolismo oxidativo de diazepam, que conduce a la formación de N-desmetildiazepam, 3-hidroxidiazepam (temazepam) y oxazepam, está mediado por las isoenzimas CYP2C19 y CYP3A del citocromo P450. Un estudio in vitro muestra que la isoforma CYP3A es la que principalmente lleva a cabo la reacción de hidroxilación, mientras que la N-desmetilación está mediada tanto por CYP3A como por CYP2C19. Los resultados de estudios in vivo realizados en humanos voluntarios han confirmado las observaciones in vitro. En consecuencia, sustratos que son moduladores de CYP3A y/o CYP2C19, pueden alterar la farmacocinética de diazepam. Medicamentos como cimetidina, ketoconazol, fluvoxamina, fluoxetina y omeprazol, que son inhibidores de CYP3A o CYP2C19, pueden ocasionar una sedación más intensa y duradera. Existen también estudios que señalan que el diazepam modifica la eliminación metabólica de la fenitoína.
Los compuestos que inhiben ciertos enzimas hepáticos (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.

Interacción farmacodinámica fármaco-fármaco
Se puede producir una potenciación de los efectos sobre la sedación, la respiración y la hemodinamia cuando se administra DAIV de forma concomitante con depresores del SNC, tales como antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes o alcohol.
En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.
El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.
Se debe evitar el consumo de alcohol y/o depresores del SNC, en pacientes que están recibiendo DAIV.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695

Fertilidad, embarazo y lactancia
Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se recomendará que a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento.
Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada.
Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal. Por eso, es necesario tomar precauciones especiales antes de utilizar DAIV durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardiaca fetal e hipotonía, succión reducida, hipotermia y depresión respiratoria moderada en los recién nacidos. Conviene recordar que el sistema enzimático responsable de la descomposición de este medicamento no está completamente desarrollado en los recién nacidos (sobre todo en los prematuros).
Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse negativamente afectada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.
Así mismo, debe tenerse en cuenta que el alcohol potencia estos efectos.

Alcohol: basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes son fatiga, somnolencia y debilidad muscular y están generalmente relacionadas con la dosis. Estos fenómenos se producen mayoritariamente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración continuada.

Trastornos del sistema nervioso
Ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, cefalea, temblor, mareo. Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse conductas inadecuadas.

Trastornos psiquiátricos

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Se han descrito reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento anormal y otras alteraciones de la conducta con la administración de benzodiazepinas. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzadas.
Además, se ha observado confusión, pasividad emocional, deterioro del estado de alerta, depresión, aumento o disminución de la libido.
Dependencia
La administración continuada del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. Asimismo, se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos
Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiacepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.
Trastornos gastrointestinales
Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales.

Trastornos oculares
Diplopía, visión borrosa.

Trastornos vasculares
Hipotensión, depresión circulatoria.

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

Trastornos renales yurinarios
Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Las reacciones cutáneas más frecuentes son rash, urticaria, prurito, rash eritematoso. La mayoría de los casos no fueron graves.
En la mayoría de los casos asociados con reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y Eritema Multiforme), la medicación concomitante y los pacientes con estado general deteriorado se consideraron factores de confusión importantes.

Trastornos del oído y del laberinto

PAULA FERNANDEZ
APODERADA
DIRECTORA TECNICA
FARMACEUTICA - M.N. 15885

Vértigo.

Trastornos cardiacos
Insuficiencia cardiaca,incluido parada cardiaca.

Trastornos hepatobiliares
Muy raramente ictericia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Trombosis venosa, flebitis, irritación en el lugar de la inyección, tumefacción local, o, más raramente, cambios vasculares, especialmente tras una administración intravenosa rápida.
No conviene inyectar el medicamento en venas de calibre reducido; más concretamente, se evitará siempre la inyección intraarterial 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
Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.
Se ha observado que puede presentarse depresión cardio-respiratoria si se administra DAIV por vía rectal.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas
Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de DAIV rara vez amenaza la vida si sólo se toma este medicamento, pero puede producir arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Si se produce coma, normalmente dura solo unas horas pero se puede prolongar y hacer cíclico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Los efectos depresores respiratorios son más graves en aquellos pacientes con enfermedad respiratoria.
Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Tratamiento
Se deben monitorizar las constantes vitales del paciente y establecer medidas de soporte en función de su estado clínico. En especial, algunos pacientes pueden requerir un tratamiento sintomático para paliar los efectos cardiorrespiratorios o los efectos sobre el sistema nervioso central causados por la sobredosis.
Para prevenir una absorción posterior del medicamento se debe utilizar un método apropiado como p.ej. el tratamiento con carbón activado en las primeras 1-2 horas. Si se usa carbón activado es imprescindible mantener las vías respiratorias abiertas en pacientes

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15895

somnolientos. Como medida excepcional se podría considerar el lavado gástrico en casos de sobredosis por ingestión concomitante de varios medicamentos.
Si la depresión del SNC es grave se deberá considerar la utilización de flumazenilo (Anexate), un antagonista benzodiazepínico. Éste sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por tanto, los pacientes a los que se les administra flumazenilo deberán ser monitorizados tras la desaparición de sus efectos. Flumazenilo debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. antidepresivos tricíclicos). Consulte la ficha técnica de flumazenilo (Anexate) para más información sobre el uso correcto de este medicamento.

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

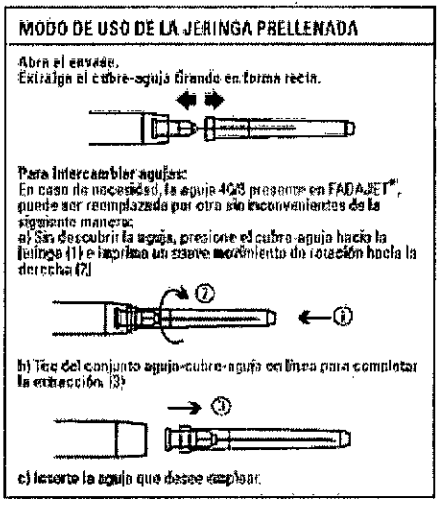
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez.: (011) 4962 - 6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654 - 6648 / 658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:

La administración de Flumazenil puede ser útil para el tratamiento y/o el diagnóstico de una sobredosis intencional o accidental de benzodiazepinas.

Modo de uso de la jeringa prellenada:



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

Proteger de la luz.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15995
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Laboratorio Internacional Argentino SA

Mantener por debajo de 40° C preferiblemente entre 15° C y 30° C.

Evitar la congelación.

Mantener fuera del alcance de los niños.

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 6, 25, 50 y 100 ampollas de 10mg/2ml, siendo los 3 últimos de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

Envases conteniendo 1 y 50 jeringas prellenadas de 10mg/2ml, siendo el último de **USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.768.

LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Tabaré 1641 / 69 - (C1437FHM) – Buenos Aires

Directora Técnica: Paula Fernández– Farmacéutica.

Última revisión autorizada de prospecto:

Para información adicional y reporte de evento adverso con el producto comunicarse al Departamento Médico: 011-6090-3100.

PAULA FERNÁNDEZ
APODERADA
DIRECTORA TÉCNICA
FARMACÉUTICA - M.N. 15695
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-82308532-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Septiembre de 2019

Referencia: EX-2018-41665875 PROSP

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 09:06:03 -03'00'

Rosa Maria Bisio
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.12 09:06:04 -03'00'