



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-6047-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 7 de Agosto de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000270-20-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000270-20-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma FRESENIUS KABI S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada de CHILE (REPÚBLICA DE CHILE).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° inciso e) del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que por su parte la DERM aprobó los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma FRESENIUS KABI S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial DIAZEPAM KABI y nombre/s genérico/s DIAZEPAM , con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF / 0 - 13/03/2023 15:55:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 13/03/2023 15:55:35, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 13/03/2023 15:55:35 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000270-20-6

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.08.07 18:33:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO

DIAZEPAM KABI
DIAZEPAM 10 mg/2 ml

Solución inyectable

I.M. / I.V.

Contiene 10 % P/V de alcohol etílico.

E.M.A.M.S. N°

Fresenius Kabi S.A.

Lote:

Vto:



BEZZI María Paula
CUIL 27225509129



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO

DIAZEPAM KABI

DIAZEPAM 10 mg/2 ml

Solución inyectable

Industria chilena

Venta bajo receta archivada (Psicotrópico lista IV)

Envase conteniendo 100 ampollas de 2 ml de uso exclusivo hospitalario

Vía de administración: I.M. / I.V.

Contiene alcohol bencílico, no usar en neonatos.

No diluir. Administrar por vía i.m o i.v. directa.

Contiene 10 % P/V de alcohol etílico.

FÓRMULA

Cada ampolla contiene:

Diazepam 10 mg

Excipientes: propilenglicol 900 mg, benzoato de sodio 164 mg, ácido benzoico 19 mg, alcohol etílico 200 mg, alcohol bencílico 30 mg, agua para inyectable c.s.p. 2 ml.

Ver prospecto adjunto.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.

Almacenar protegido de la luz.

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 médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Elaborado por:

Laboratorio Sanderson S.A.

Carlos Fernandez n° 244 – San Joaquín

Santiago

Chile

Importado y comercializado por:

Fresenius Kabi S.A.

Av. Cabildo 2677 Piso 10

Buenos Aires – Argentina

Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica



Lote:

Vto:

BEZZI María Paula
CUIL 27225509129



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

PROYECTO DE PROSPECTO

DIAZEPAM KABI

DIAZEPAM 10 mg/2 ml

Solución inyectable

Vía de administración: I.M. / I.V.

Industria chilena

Venta bajo receta archivada (Psicotrónico lista IV)

FÓRMULA

Cada ampolla contiene:

Diazepam 10 mg

Excipientes: propilenglicol 900 mg, benzoato de sodio 164 mg, ácido benzoico 19 mg, alcohol etílico 200 mg, alcohol bencílico 30 mg, agua para inyectable c.s.p. 2 ml.

Contiene 10 % P/V de alcohol etílico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Ansiolítico. Relajante muscular. Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Ansiedad

Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso de ansiedad (DSM IV), que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

La vía parenteral está indicada en el tratamiento de los casos moderados a graves de agitación, ansiedad y tensión psíquica.

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 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 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 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- Clasificación ATC

Código ATC: N05B A01.

- Mecanismo de acción

El diazepam es un tranquilizante benzodiazepínico con efectos ansiolíticos, sedantes, miorrelajantes y anticonvulsivantes. Puede provocar amnesia anterógrada incluso a dosis terapéuticas. Su acción se aumenta por generación de metabolitos activos (principalmente desmetil-diazepam). Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por una mejora de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitorias. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor GABA por el neurotransmisor se potencia mediante una modulación alostérica positiva que da como resultado un aumento de la acción del GABA liberado sobre el flujo de iones de cloruro transmembrana postsináptico.

- Propiedades farmacocinéticas de relevancia clínica

Absorción

Cuando se inyecta por vía intramuscular, la absorción es completa.

La tasa de absorción es variable y depende del sitio y profundidad de la inyección.

El estado estacionario se alcanza en aproximadamente 5 días; mientras que para el metabolito desmetil-diazepam se tarda aproximadamente el doble en alcanzar un estado estacionario. 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.

Distribución

El diazepam y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en los tejidos, a pesar de su alta unión a las proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albúmina y, en menos medida, a la α 1-glicoproteína ácida. Tras la administración intravenosa, se observa una fase de distribución pronunciada en concentraciones plasmáticas con semividas de distribución de hasta 3 horas. El diazepam y sus metabolitos atraviesan la barrera hematoencefálica. El volumen de distribución en estado estacionario promedio oscila entre 0,88 y 1,1 l/kg cuando se deriva de las medidas de concentraciones plasmáticas. Tanto la unión a ambas proteínas como el volumen de distribución del demetil-diazepam son similares a los de diazepam.

La alta unión a proteínas limita el alcance de la absorción de diazepam en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tras la dosificación múltiple, el metabolito desmetil-diazepam, a diferencia del diazepam, puede acumularse significativamente en el LCR. El diazepam tiene una absorción y equilibrio muy rápidos con el tejido cerebral, con concentraciones de equilibrio en el cerebro superiores a las del plasma. El perfil de acción general de la ocupación del receptor fue consistente con el perfil de acción de la suma de las concentraciones cerebrales de diazepam más metabolitos.

Metabolismo o Biotransformación

El diazepam se metaboliza en el hígado hacia metabolitos con actividad farmacológica, principalmente desmetil-diazepam, que representa el 50-60% del total del aclaramiento de diazepam; también la 3-hidroxilación representa el 27% del aclaramiento total de diazepam, da lugar a metabolitos de oxidación temazepam y oxazepam. El oxazepam y el temazepam se conjugan además con glucurónidos.

Tras múltiples dosis de diazepam, las relaciones de concentración plasmática de desmetil-diazepam / diazepam fueron $1,1 \pm 0,2$, temazepam / diazepam $0,11 \pm 0,05$ y oxazepam / diazepam $0,09 \pm 0,03$.

El metabolismo de diazepam está mediado por las isoenzimas del citocromo P450; principalmente por CYP2C19 y CYP3A las responsables del metabolito desmetil-diazepam, y CYP3A4 en la formación de temazepam y oxazepam-

Debido a que CYP2C19 es polimórfico, se pueden distinguir los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos de diazepam. Los metabolizadores lentos mostraron un aclaramiento significativamente menor (12 vs 26 ml / min) y una semivida de eliminación más larga (88 vs 41 h) de diazepam que los metabolizadores rápidos después de una dosis única oral. Además, los metabolizadores lentos tenían un aclaramiento menor, un AUC más alto y una semivida de eliminación más larga que el metabolito desmetil-diazepam.

Parece haber diferencias en este polimorfismo entre diferentes etnias.

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. La semivida de eliminación se sitúa en el rango de 24-48 horas para diazepam y 40-100 horas para el metabolito activo desmetil-diazepam. El aclaramiento del diazepam representa 20-40 ml/min.

El fármaco se metaboliza casi por completo y solo se elimina cantidades insignificantes de diazepam inalterado por la orina. El metabolito principal en orina es oxazepam-glucurónido.

Farmacocinética en situaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Por descenso de las proteínas plasmáticas con la edad, la fracción libre de diazepam se encuentra elevada en comparación con pacientes más jóvenes. La edad afecta al metabolismo disminuyéndolo, así como se observa también disminución del aclaramiento del fármaco libre. Esto genera un aumento en la semivida de eliminación de 2-4 veces (más fuertemente observado en los hombres que en las mujeres). Por lo tanto, el grado de acumulación de diazepam libre en personas de edad avanzada durante la dosificación múltiple será mayor que en adultos más jóvenes.

Insuficiencia hepática

La biodisponibilidad de diazepam y su principal metabolito desmetil-diazepam está alterada en la insuficiencia hepática. Estos cambios se deben principalmente a la alteración del metabolismo hepático; junto con los cambios en la unión a proteínas plasmáticas. En la hepatitis viral aguda, la semivida del diazepam se incrementa aproximadamente 2 veces, pero regresa lentamente a la normalidad en la recuperación. En pacientes con cirrosis alcohólica, se observa un aumento más marcado (de 2 a 5 veces) en la semivida de eliminación. El aclaramiento reducido de diazepam y desmetil-diazepam conduce a su acumulación aumentada a largo plazo y aumentos de los efectos farmacológicos.

Insuficiencia renal

En la insuficiencia renal crónica, la eliminación de diazepam, según lo indicado por el aclaramiento del fármaco no unido, fue similar a la de los voluntarios sanos; por lo tanto, las concentraciones en el estado estacionario de diazepam no unido a cualquier dosis diaria no deben ser de media diferentes entre pacientes con insuficiencia renal e individuos sanos. Debido a los cambios en la unión a proteínas plasmáticas y la distribución tisular de diazepam, su semivida de eliminación se acortó en enfermedad renal desde (media \pm D.E.) 92 \pm 23 horas en el control hasta 37 \pm 7 horas en sujetos con insuficiencia renal.

Embarazo y lactancia

Diazepam y desmetildiazepam atraviesan fácilmente la barrera placentaria. El feto también puede llevar a cabo la N-desmetilación de diazepam. El tratamiento a largo plazo conduce a la acumulación de ambos compuestos en el feto con altos niveles en el corazón, los pulmones y el cerebro del feto.

La unión a proteínas plasmáticas de diazepam disminuye durante el embarazo, particularmente durante el último trimestre, en parte debido a la disminución de la

concentración de albúmina sérica. Tras la administración en dosis única se pueden aumentar los efectos farmacológicos.

Los recién nacidos a término y los prematuros metabolizan el diazepam más lentamente que los lactantes mayores (> 5 meses) y los adultos, lo que conduce a una semivida prolongada (mucho más pronunciada en prematuros).

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

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis de Diazepam Kabi 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.

Ansiedad: 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.

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

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.

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.

Terapia anticonvulsiva:

-Status epilepticus: 0,15-0,25 mg/kg vía intravenosa repetidos con intervalos de 10-15 minutos, si es necesario.

-Tétanos: Se debe administrar 0,1-0,3 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa en intervalos de 1-4 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 es necesario administrar dosis adicionales por vía 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. Si las crisis epilépticas continúan a pesar de la administración de sulfato de magnesio, se puede administrar Diazepam Kabi en una dosis de 5-10 mg por inyección intravenosa.

Espasmos musculares: 5 a 10 mg vía intramuscular o vía intravenosa, 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.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 6 meses, por lo que no debe utilizarse en este grupo de edad. La duración del tratamiento en niños mayores de 6 meses debe ser la mínima posible.

Pacientes de edad avanzada:

Se deberá reducir la dosis. 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.

Pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben tratarse con Diazepam Kabi.

En el tratamiento de enfermos con insuficiencia hepática, se deberá reducir la dosis. La dosis recomendada es la menor cantidad efectiva que sea posible.

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.

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. disponer de un sistema de asistencia respiratoria. Evítese la inyección intraarterial.

La inyección de Diazepam Kabi es físicamente incompatible con soluciones acuosas. No mezcle o diluya este medicamento con otras soluciones, líquidos intravenosos u otras medicaciones, ya que estas mezclas resultantes son inestables.

Diazepam Kabi no debe diluirse. Administración vía i.m. o i.v. directa.

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, por lo cual este método de administración es problemático.

CONTRAINDICACIONES

Diazepam Kabi está contraindicado en pacientes con:

- Antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de sus excipientes.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Insuficiencia hepática severa, debido a que las benzodiazepinas pueden provocar encefalopatía hepática.
- Miastenia gravis.
- Síndrome de apnea del sueño.

Las benzodiazepinas no se recomiendan como tratamiento primario de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben usarse en monoterapia para el tratamiento de la depresión o la ansiedad asociada a depresión por existir riesgo de suicidio en estos pacientes.

ADVERTENCIAS

Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC

Debe evitarse el uso concomitante de Diazepam con alcohol y/o depresores del SNC. Este uso concomitante tiene el potencial de aumentar los efectos clínicos de Diazepam, incluyendo sedación intensa, que puede provocar coma o muerte, depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante.

Antecedentes de alcoholismo o drogadicción

Diazepam debe utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicción.

Diazepam debe evitarse en pacientes con dependencia de depresores del SNC, incluido el alcohol.

Una excepción a esto último es el tratamiento de síntomas agudos de retirada.

Cuando se administre Diazepam solución inyectable, sobre todo por vía intravenosa, a pacientes de edad avanzada, enfermos muy debilitados y a pacientes con una reserva cardíaca o pulmonar limitada debe prestarse mucha atención a la posibilidad de que ocurra una apnea y/o paro cardíaco.

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.

Diazepam Kabi debe utilizarse con precaución en pacientes con apnea del sueño debido a posibles efectos acumulativos sobre la depresión respiratoria.

Al igual que ocurre con las demás sustancias depresoras del SNC y/o relajantes musculares, se debe tener especial precaución cuando se administre Diazepam a pacientes con miastenia gravis debido a la preexistencia de debilidad muscular.

Insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas pueden contribuir a la precipitación de episodios de encefalopatía hepática en insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución al administrar Diazepam a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Tolerancia

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

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas y fármacos tipo benzodiazepinas pueden 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 de drogadicción y/o alcoholismo. Se ha notificado abuso en politoxicómanos. Diazepam debe usarse con extrema precaución 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 cefalea, diarrea, dolor muscular, 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.

Al utilizar benzodiazepinas, los síntomas de retirada se pueden desarrollar al cambiar a una benzodiazepina con una semivida de eliminación considerablemente más corta.

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.

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, ansiedad, 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.

Insuficiencia respiratoria

También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

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 depresión o ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

En los pacientes con depresión, Diazepam 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 Diazepam (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.

-Riesgo por el uso concomitante de opioides. El uso concomitante de Diazepam y opioides puede resultar en sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados con opioides debe reservarse para pacientes a quienes no son posibles otras opciones de tratamiento alternativas.

Si se toma la decisión de prescribir Diazepam concomitantemente con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se debe seguir de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) que estén al tanto de estos síntomas.

No debe administrarse en pacientes bajo tratamiento con disulfiram.

-Duración del tratamiento. La duración del tratamiento debe ser la más corta posible. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

-Advertencias sobre excipientes

Diazepam Kabi solución inyectable contiene 10 % p/v de etanol que se corresponde con una cantidad de 200 mg por dosis. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo. 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.

Diazepam Kabi solución inyectable contiene alcohol bencílico.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas. Pueden acumularse grandes cantidades de alcohol bencílico en el organismo y provocar efectos adversos (acidosis metabólica), especialmente en mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con insuficiencia hepática o renal.

El alcohol bencílico se ha relacionado con el riesgo de efectos adversos graves que incluyen problemas respiratorios ("síndrome de jadeo") en niños.

En neonatos (hasta 4 semanas) no se recomienda el uso de especialidades medicinales que contengan alcohol bencílico. Se ha asociado con dicho uso un síndrome tóxico mortal consistente en acidosis metabólica, depresión del SNC, problemas respiratorios, insuficiencia renal, hipotensión y, posiblemente, crisis convulsivas y hemorragias intracraneales.

Este medicamento no se debe utilizar durante más de una semana en niños menores de 3 años de edad.

Además, Diazepam Kabi solución inyectable contiene propilenglicol. Puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, por lo que puede disminuir la capacidad para conducir o manejar maquinaria. La administración de propilenglicol a pacientes embarazadas o en período de lactancia se debe considerar caso por caso.

Se requiere vigilancia médica en pacientes con alteraciones en la función hepática o renal, ya que se han notificado varias reacciones adversas atribuidas al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

La administración conjunta con cualquier sustrato para el alcohol deshidrogenasa tal como el etanol puede provocar reacciones adversas graves en niños menores de 5 años.

Diazepam Kabi solución inyectable también puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad) porque contiene ácido benzoico y benzoato sódico.

PRECAUCIONES

Interacciones con otras drogas y alimentos

Interacción farmacocinética fármaco-fármaco

El metabolismo de diazepam y su principal metabolito, DMDZ, dependen de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. Moduladores de estas enzimas pueden producir cambios en la disposición y efectos del diazepam. Se observan fuertes interacciones con compuestos que afectan simultáneamente a las vías metabólicas oxidativas del diazepam; si solo está afectada una vía metabólica de diazepam, incluso con inhibidores fuertes pueden ocurrir solo efectos moderados. Los inhibidores CYP3A4 y CYP2C19 disminuyen la actividad metabólica y pueden conducir a concentraciones de diazepam y del metabolito desmetilado más altas y consecuentemente conducir a una sedación y unos efectos ansiolíticos más prolongados/más intensos. Estos cambios pueden verse incrementados en pacientes con sensibilidad aumentada a los efectos de diazepam, por ejemplo, debido a la edad, función hepática reducida o tratamiento con otros medicamentos que provoquen oxidación. Los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden conducir a concentraciones más bajas de las esperadas y, por lo tanto, a falta de la eficacia deseada.

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de diazepam

Inhibidores enzimáticos

El jugo de pomelo contiene fuertes inhibidores de CYP3A4. Al administrar jugo de pomelo en lugar de agua, la exposición a diazepam se aumentó fuertemente (3,2 veces el AUC; 1,5 veces la $C_{máx}$) y se retrasó el tiempo al cual se alcanzó la concentración máxima.

Los derivados azólicos antimicóticos inhiben las vías de CYP3A4 y CYP2C19 y conducen a un aumento en la exposición a diazepam (cociente de AUC diazepam-fluconazol 2,5; diazepam-voriconazol 2,2) y una semivida de eliminación prolongada de diazepam (con fluconazol desde 31 h a 73 h; con voriconazol de 31 h a 61 h). La influencia de los antimicóticos en los niveles de diazepam solo se observó tras 4 h de la administración y en adelante. Itraconazol tiene un efecto más moderado sin interacción clínicamente significativa con el diazepam como se determinó por tests de desarrollo psicomotor.

El inhibidor de la recaptación de serotonina, fluvoxamina, es también un inhibidor de ambas vías de degradación del diazepam e incrementa no solo la exposición a diazepam en un 180% y prolonga su semivida de eliminación de 51 h a 118 h, sino que también aumenta la exposición y el tiempo para alcanzar el estado estacionario del metabolito desmetilado. La fluoxetina mostró un efecto más moderado en el AUC de diazepam (aproximadamente un aumento del 50%) y no afectó a la respuesta psicomotora porque las concentraciones combinadas de diazepam y diazepam desmetilado fueron similares con y sin fluoxetina.

Los anticonceptivos hormonales combinados parecen reducir el aclaramiento (en un 67%) y prolongar la semivida de eliminación (en un 47%) del diazepam. La alteración psicomotora inducida por diazepam en mujeres con anticonceptivos puede ser mayor durante la pausa menstrual de 7 días cuando se quitan los combinados hormonales que cuando se toman anticonceptivos. Hay una evidencia limitada de que las benzodiazepinas pueden aumentar la incidencia del sangrado en

mujeres con anticonceptivos hormonales. No se ha observado una interacción de medicamentos que provoquen embarazo.

El inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, inhibidor de CYP3A4 y CYP2C19, administrado a dosis de 20 mg al día incrementa el AUC de diazepam en un 40% y la semivida en un 36%, a la dosis de 40 mg al día, el omeprazol aumentó el AUC de diazepam en un 122% y la semivida en un 130%. También se redujo la eliminación del diazepam desmetilado. El efecto del omeprazol solo se observó en metabolizadores extensos, pero no en metabolizadores lentos de CYP2C19. El esomeprazol (pero no el lansoprazol ni el pantoprazol) tiene el potencial de inhibir el metabolismo del diazepam en un grado similar al omeprazol.

El antagonista del receptor H2 de la histamina, cimetidina, que es un inhibidor de múltiples isoenzimas CYP, incluyendo CYP3A4 y CYP2C19, reduce el aclaramiento del diazepam y del diazepam desmetilado del 40% al 50%. El efecto no es diferente tras un día de tratamiento o tras tratamiento crónico con cimetidina y resulta en una mayor exposición y en una semivida de eliminación prolongada de diazepam y de su principal metabolito tras una dosis única y a unas concentraciones en estado estacionario aumentadas tras múltiples dosis de diazepam. Se ha observado una sedación aumentada con la coadministración de cimetidina. No se han observado más interacciones farmacocinéticas con los antagonistas H2 ranitidina ni famotidina.

El disulfiram inhibe el metabolismo del diazepam (disminución de la mediana del aclaramiento a 41%, aumento en semivida 37%), y probablemente el mayor metabolismo de los metabolitos activos del diazepam. Pueden aumentar los efectos sedantes.

El tratamiento antituberculoso puede cambiar la disposición del diazepam. En presencia de isoniazida, la exposición media de diazepam (AUC) y su semivida aumentaron (un 33%-35% de media), observándose los mayores cambios en sujetos con fenotipo de acetilación lenta.

El bloqueante del canal de calcio diltiazem, sustrato para las mismas isoenzimas que el diazepam y un inhibidor del CYP3A4, aumentó el AUC (aproximadamente un 25%) y prolongó la semivida (en un 43% en metabolizadores extensos de CYP2C19) del diazepam con pequeñas diferencias entre sujetos con diferentes fenotipos del CYP2C19. En presencia de diltiazem también tendió a aumentar la exposición a desmetil-diazepam.

El metabolito primario de idelalisib es un fuerte inhibidor CYP3A4 e incrementa las concentraciones plasmáticas de diazepam por lo que puede tener que considerarse una reducción en la dosis.

Los psicoestimulantes, modafinilo y armodafinilo, inducen el CYP3A4 e inhiben el CYP2C19: pueden prolongar la eliminación del diazepam y provocar excesiva sedación.

Inductores enzimáticos

La rifampicina induce potentemente el CYP3A4 y tiene también un efecto acelerador significativo sobre la vía del CYP2C19. Cuando se administraron dosis de 600 mg diarios durante 7 días, el aclaramiento del diazepam se incrementó 4,3 veces y disminuyó el AUC un 77%. Se observó una reducción significativa en la exposición a todos los metabolitos de diazepam. Al doblar la dosis diaria de rifampicina no se aumentó aún más su efecto.

La carbamazepina es un conocido inductor del CYP3A4 por lo que acelera la eliminación de diazepam 3 veces (incrementa el aclaramiento, reduce la semivida), incrementando las concentraciones de desmetil-diazepam.

Alimentos y antiácidos

Los alimentos y los antiácidos pueden disminuir la velocidad, pero no disminuirán la absorción de diazepam del comprimido; esto puede conducir a efectos atenuados después de una dosis única, pero no a las concentraciones en estado estacionario durante el tratamiento con dosis múltiples.

Los medicamentos procinéticos incrementan la tasa de absorción de diazepam. 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.

La metoclopramida administrada por vía intravenosa (pero no la administrada por vía oral) aumenta la tasa de absorción de diazepam e incrementa la concentración máxima que se consigue tras la administración oral.

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

Efectos de diazepam en la farmacocinética de otros medicamentos

No se ha observado que el diazepam induzca o inhiba enzimas metabolizadoras. Sin embargo, ocurren algunas interacciones con otros medicamentos precipitadas por diazepam.

El tratamiento con fenitoína se asoció con unas concentraciones mayores y se incrementan las intoxicaciones por fenitoína cuando se combina con diazepam. Sin embargo, muchos autores no han encontrado interacción o incluso concentraciones plasmáticas más bajas de fenitoína al administrarse concomitantemente con diazepam.

Interacción farmacodinámica fármaco-fármaco

Se debe evitar el consumo de alcohol en pacientes que están recibiendo Diazepam. Para consultar la información en sobredosis y precauciones con otros depresores del sistema nervioso central, incluido el alcohol.

Se puede producir también una potenciación de los efectos adversos sobre la sedación y depresión cardiorrespiratoria, cuando se administra Diazepam de forma concomitante con depresores del SNC, incluyendo alcohol.

Se ha notificado hipotensión grave, depresión respiratoria o pérdida de consciencia en pacientes en tratamiento combinado con clozapina y benzodiazepinas, incluyendo diazepam, en varias ocasiones.

Se pueden esperar efectos depresores del SNC acumulativos cuando se combina fenotiazinas y benzodiazepinas: se ha notificado sedación, depresión respiratoria y obstrucción aérea con el uso combinado de levopromazina y diazepam.

Se han producido efectos acumulativos de olanzapina y diazepam sobre la sedación e hipotensión en ausencia de interacción farmacocinética. El uso parenteral concomitante no está recomendado.

El diazepam potencia los efectos opioides subjetivos de metadona. Incrementa los efectos de la metadona sobre el diámetro de la pupila y la sedación y también provoca un deterioro significativamente mayor en el tiempo de reacción en comparación con la metadona sola. No hay interacción farmacocinética entre los dos medicamentos.

Se ha observado la pérdida reversible de control de la enfermedad de Parkinson en algunos pacientes tratados con levodopa combinada y diazepam. 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, a los efectos ansiolíticos del diazepam parcialmente a través del bloqueo de los receptores de adenosina.

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

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 uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresivo del SNC aditivo. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico del diazepam por vía oral se ha estudiado en varias especies de roedores. Se ha mostrado un incremento de la incidencia de tumores hepáticos en ratones macho que recibieron en la dieta diazepam. No se observó un aumento significativo en la incidencia de tumores en ratones hembra, ratas, hámsters o jerbos.

De los estudios de mutagénesis se derivan resultados contradictorios.

Otros estudios no han mostrado actividad carcinogénica.

Genotoxicidad

Varios estudios han proporcionado baja evidencia de potencial mutagénico a altas concentraciones del fármaco, consideradas muy superiores a las dosis empleadas en humanos.

Alteración de la fertilidad

Los estudios de fertilidad realizados en ratas que recibieron diazepam por vía oral a dosis de 100 mg/kg/día antes y durante el apareamiento y durante la gestación y la lactancia, presentaron una disminución en el número de gestaciones y en el número de crías vivas.

Toxicidad para la reproducción

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 hámsteres a 280 mg/kg.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Diazepam Kabi en mujeres embarazadas.

El Diazepam, como las otras benzodiazepinas, atraviesa la placenta.

Primer trimestre: Se ha descrito que el Diazepam aumenta el riesgo de malformaciones congénitas cuando se usa durante el primer trimestre de embarazo.

Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo a menos que no exista una alternativa más segura. Antes de administrar Diazepam Kabi durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, se deben valorar los posibles riesgos para el feto frente al beneficio terapéutico esperado en la madre.

Si por estricta exigencia médica, se administra el producto de manera continuada durante el embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía, hipotensión y disminución de la función respiratoria. Se han notificado síntomas de abstinencia en el recién nacido, de manera ocasional, en esta clase de medicamentos.

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 Diazepam Kabi durante el parto, ya que las dosis únicas elevadas causan irregularidades en la frecuencia cardíaca 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).

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.

Lactancia

El Diazepam y sus metabolitos, se excretan en la leche materna. Puesto que los neonatos metabolizan las benzodiazepinas más lentamente que los adultos, puede producirse una acumulación de las mismas y/o de sus metabolitos, el uso de Diazepam en las madres lactantes puede provocar sedación en el recién nacido y posiblemente dificultades en la alimentación y pérdida de peso. Si el médico considera que el tratamiento con Diazepam durante el período de lactancia es absolutamente necesario, debe suspenderse la lactancia materna.

Empleo en pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Diazepam en niños menores de 6 meses, por lo que no debe utilizarse en este grupo de edad, solo se podrá utilizar con extrema precaución si no existen otras alternativas terapéuticas. La duración del tratamiento en niños mayores de 6 meses debe ser la mínima posible.

Los niños, especialmente los más pequeños, son normalmente más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC. En el neonato puede producirse una depresión prolongada del SNC, debido a la incapacidad para biotransformar las benzodiazepinas en metabolitos inactivos.

Empleo en ancianos

Por descenso de las proteínas plasmáticas con la edad, la fracción libre de diazepam se encuentra elevada en comparación con pacientes más jóvenes. La edad afecta al metabolismo disminuyéndolo, así como se observa también disminución del aclaramiento del fármaco libre. Esto genera un aumento en la semivida de eliminación de 2-4 veces (más fuertemente observado en los hombres que en las mujeres). Por lo tanto, el grado de acumulación de diazepam libre en personas de edad avanzada durante la dosificación múltiple será mayor que en adultos más jóvenes.

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

Los pacientes geriátricos normalmente son más sensibles a los efectos del Diazepam sobre el SNC. Se recomienda limitar la dosificación a la mínima dosis eficaz y aumentarla gradualmente, si es necesario, para disminuir la posibilidad de desarrollo de ataxia, mareos y sedación excesiva.

Empleo en insuficiencia hepática

Las benzodiazepinas no están indicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía. La biodisponibilidad de diazepam y su principal metabolito desmetil-diazepam está alterada en la insuficiencia hepática. Estos cambios se deben principalmente a la alteración del metabolismo hepático; junto con los cambios de la unión a proteínas plasmáticas. En la hepatitis viral aguda, la semivida del diazepam se incrementa aproximadamente 2 veces, pero regresa lentamente a la normalidad en la recuperación. En pacientes con cirrosis alcohólica, se observa un aumento más marcado (de 2 a 5 veces) en la semivida de eliminación. El aclaramiento reducido de diazepam y desmetil-diazepam conduce a su acumulación aumentada a largo plazo y aumentos de los efectos farmacológicos.

Empleo en insuficiencia renal

En la insuficiencia renal crónica, la eliminación de diazepam, según lo indicado por el aclaramiento del fármaco no unido, fue similar a la de los voluntarios sanos; por lo tanto, las concentraciones en el estado estacionario de diazepam no unido a cualquier dosis diaria no deben ser de media diferentes entre pacientes con

insuficiencia renal e individuos sanos. Debido a los cambios en la unión a proteínas plasmáticas y la distribución tisular de diazepam, su semivida de eliminación se acortó en enfermedad renal desde (media \pm D.E.) 92 ± 23 horas en el control hasta 37 ± 7 horas en sujetos con insuficiencia renal.

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. Antes de recibir Diazepam Kabi, se debe advertir al paciente de no conducir ni utilizar maquinaria hasta recuperación completa. El médico debe decidir cuando se pueden retomar estas actividades.

Además, los periodos de sueño insuficientes o el consumo de alcohol pueden incrementar el deterioro del estado de alerta.

Así mismo, debe tenerse en cuenta que el alcohol potencia estos efectos.

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, disminución del estado de alerta. Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas.

Trastornos psiquiátricos

Se han descrito reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de 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 avanzadas.

Además, se ha observado estado de confusión, alteraciones emocionales y del humor, depresión, cambios en 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 en politoxicómanos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos.

Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.

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

Trastornos renales y urinarios

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

Vértigo.

Trastornos cardíacos

Insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco.

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 Diazepam por vía rectal.

SOBREDOSIFICACIÓN

Síntomas

Las benzodiazepinas producen frecuentemente somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de Diazepam Kabi rara vez amenaza la vida si solo 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.

Si la depresión del SNC es grave se deberá considerar la utilización de flumazenil, un antagonista benzodiazepínico. Éste sólo debe administrarse bajo estrecha monitorización. Tiene una semivida corta (alrededor de una hora), por lo tanto, los pacientes a los que se les administra flumazenil deberán ser monitorizados tras la desaparición de sus efectos. Flumazenil debe utilizarse con extrema precaución en combinación con medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p.ej. antidepressivos tricíclicos).

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 / 4658 - 7777

PRESENTACIÓN

USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Envase conteniendo 100 ampollas de 2ml de uso hospitalario

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30 °C.

Almacenar protegido de la luz.

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 médica.

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

Elaborado por:
Laboratorio Sanderson S.A.
Carlos Fernandez n° 244 - San Joaquín
Santiago
Chile

Importado y comercializado por:
Fresenius Kabi S.A.
Av. Cabildo 2677 Piso 10
Buenos Aires - Argentina
Dirección técnica: Giangriego, Rosana - Farmacéutica



Fecha de última revisión:

BEZZI María Paula
CUIL 27225509129



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Buenos Aires, 14 DE AGOSTO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 6047

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59920

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: FRESENIUS KABI S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7260

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: DIAZEPAM KABI

Nombre Genérico (IFA/s): DIAZEPAM

Concentración: 10 mg/ 2 ml

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| DIAZEPAM 10 mg/ 2 ml |

| Excipiente (s) |
|--|
| ALCOHOL BENCILICO 30 mg/ 2 ml BENZOATO DE SODIO 164 mg/ 2 ml ACIDO BENZOICO 19 mg/ 2 ml AGUA PARA INYECTABLE CSP 2 ml ETANOL 200 mg/ 2 ml PROPILENGLICOL 900 mg/ 2 ml |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: AMPOLLA VIDRIO (I) AMBAR

Contenido por envase primario: AMPOLLA DE VIDRIO DE 2 ML

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 100 AMPOLLAS DE 2 ML DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Presentaciones: 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: ALMACENAR PROTEGIDO DE LA LUZ.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA (PSICOTROPICOS LISTA IV)

Código ATC: N05BA01

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Ansiolítico. Relajante muscular. Anticonvulsivante.

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / INTRAMUSCULAR

Indicaciones: Ansiedad Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso de ansiedad (DSM IV), que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante. La vía parenteral está indicada en el tratamiento de los casos moderados a graves de agitación, ansiedad y tensión psíquica. 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 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 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 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.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------|---|---------------------------------------|------------|----------------------------|
| LABORATORIO SANDERSON S.A. | I-001/19 | CARLOS FERNANDEZ N° 244 - SAN JOAQUÍN | - SANTIAGO | CHILE (REPÚBLICA DE CHILE) |

b)Acondicionamiento primario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------|---|---------------------------------------|------------|----------------------------|
| LABORATORIO SANDERSON S.A. | I-001/19 | CARLOS FERNANDEZ N° 244 - SAN JOAQUÍN | - SANTIAGO | CHILE (REPÚBLICA DE CHILE) |

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------------------|---|---------------------------------------|------------|----------------------------|
| LABORATORIO SANDERSON S.A. | I-001/19 | CARLOS FERNANDEZ N° 244 - SAN JOAQUÍN | - SANTIAGO | CHILE (REPÚBLICA DE CHILE) |

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000270-20-6



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA