

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	VALIUM (diazepam)
Forma farmacéutica:	Comprimido
Fortaleza:	10 mg
Presentación:	Estuche por un blíster de PVC/AL con 25 comprimidos.
Titular del Registro Sanitario, país:	F.HOFFMAN-LA ROCHE S.A., BASILEA, SUIZA.
Fabricante, país:	F.HOFFMAN-LA ROCHE S.A., LEGANÉS, ESPAÑA.
Número de Registro Sanitario:	1821
Fecha de Inscripción:	16 de septiembre de 2002
Composición:	
Cada comprimido contiene:	
Diazepam	10,0 mg
Lactosa monohidratada	100,167 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Valium está indicado para el alivio sintomático de la ansiedad, la tensión psíquica y otras molestias somáticas o psíquicas asociadas al síndrome de ansiedad. Puede ser útil también como tratamiento auxiliar de la ansiedad o la excitación asociadas a los trastornos psiquiátricos.

La ansiedad, síntoma principal objeto del tratamiento, se puede expresar a través de un comportamiento de angustia o aprehensión manifiesta o por equivalentes funcionales, automáticos o motores como palpitations, sudación, insomnio, temblor, inquietud, etc.

Valium es un valioso complemento para aliviar los espasmos musculares reflejos secundarios a un traumatismo local (por ejemplo: heridas, inflamación). También puede utilizarse para combatir la espasticidad secundaria a lesiones de las interneuronas medulares o supramedulares, por ejemplo en la parálisis cerebral y la paraplejía, así como en la atetosis y el síndrome del hombre rígido.

Las benzodiazepinas están indicadas únicamente cuando el trastorno es grave, incapacitante o afecta de modo importante al paciente.

Contraindicaciones:

Valium está contraindicado en los casos siguientes:

Antecedentes de hipersensibilidad a las benzodiazepinas

Insuficiencia respiratoria grave

Insuficiencia hepática grave

Síndrome de apnea del sueño

Miastenia grave

No se recomienda el uso de benzodiacepinas para el tratamiento primario de los trastornos psicóticos.

Tampoco deben utilizarse las benzodiacepinas en monoterapia como tratamiento de la depresión o la ansiedad asociada con depresión, ya que tales pacientes tienen tendencias suicidas.

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

Precauciones:

Antecedentes de abuso de alcohol y drogas

El uso de Valium en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas exige suma precaución (ver Abuso y dependencia del medicamento).

Valium debe evitarse en pacientes con dependencia de depresores del SNC, el alcohol inclusive.

Una excepción a este respecto es el tratamiento de las reacciones agudas de abstinencia.

Insuficiencia hepática

Las benzodiacepinas pueden contribuir a desencadenar episodios de encefalopatía hepática en pacientes con insuficiencia hepática grave. Se debe actuar con especial cautela al administrar Valium a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver Contraindicaciones).

Efectos en la conducción: ver Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Advertencias relacionadas con la dependencia, la abstinencia y la ansiedad de rebote: ver Abuso y dependencia del medicamento.

Reacciones psiquiátricas y “paradójicas”

Con el uso de benzodiacepinas se han descrito reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, ideas delirantes, reacción de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos conductuales adversos. Dado el caso, debe suspenderse la administración. Estas reacciones son más frecuentes en los niños y los ancianos.

Al igual que con otras benzodiazepinas y fármacos activos del SNC, se han descrito tres grupos de síntomas idiosincráticos que pueden solaparse.

Síntomas amnésicos: amnesia anterógrada con comportamiento apropiado o inapropiado.

Estado confusional: desorientación, desrealización, despersonalización y/o obnubilación de la conciencia.

Estado de agitación: inquietud, irritabilidad, agresión y de excitación.

Amnesia

Debe tenerse presente que las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Amnesia anterógrada puede presentarse con dosis terapéuticas, pero el riesgo es mayor con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden dar lugar a comportamientos inadecuados.

Tolerancia

Con el uso continuado de Valium durante periodos prolongados puede observarse una disminución de la respuesta a los efectos benzodiazepínicos.

Utilización en pediatría

Dado que no se conocen la seguridad y la eficacia de Valium en los niños de menos de 6 meses, su uso en este grupo de edad exige precaución extrema y sólo se utilizará si no se dispone de alternativas terapéuticas.

Uso en geriatría

Los ancianos y los pacientes debilitados tienen que recibir dosis menores.

Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes ancianos que en pacientes más jóvenes, incluso si las concentraciones plasmáticas de las benzodiazepinas son similares, posiblemente debido a cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor, en mecanismos posteriores a la unión al receptor y en la función de los órganos.

Insuficiencia respiratoria

Se recomienda administrar dosis menores a los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, dado el riesgo de depresión respiratoria.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Uso concomitante de alcohol y/o depresores del SNC

Evítese el uso concomitante de Valium con alcohol y/o depresores del SNC. Un uso concomitante tal podría incrementar los efectos clínicos de Valium, incluidos posiblemente sedación intensa, que puede provocar un coma o la muerte, y depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importante (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Sobredosis).

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son fatiga, somnolencia y debilidad muscular; todas ellas suelen estar relacionadas con la dosis. Estos efectos secundarios se presentan principalmente al comienzo del tratamiento y suelen desaparecer en el curso del mismo sin necesidad de retirar la medicación.

Trastornos del sistema nervioso: Ataxia, disartria, habla entrecortada, cefalea, temblor, mareos, disminución del estado de vigilancia. Amnesia anterógrada puede presentarse con dosis terapéuticas, pero el riesgo es mayor con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden dar lugar a conducta inadecuada.

Trastornos psiquiátricos: Se han descrito reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, ideas delirantes, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, conducta inadecuada y otros efectos conductuales adversos. Dado el caso, debe suspenderse la administración. Estas reacciones son más frecuentes en los niños y los ancianos.

Estado confusional, trastornos emocionales y del estado de ánimo, depresión, cambios de la libido.

El uso crónico –incluso en dosis terapéuticas– puede dar lugar al desarrollo de dependencia física: en tal caso, la retirada brusca del tratamiento puede provocar fenómenos de abstinencia o de rebote (ver Abuso y dependencia del medicamento).

Se ha descrito abuso de benzodiazepinas en politoxicómanos (ver Abuso y dependencia del medicamento).

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento: Se han notificado casos de caídas y fracturas en usuarios de benzodiazepinas. Este riesgo es mayor en las personas que toman concomitantemente sedantes (incluidas las bebidas alcohólicas) y los ancianos.

Trastornos gastrointestinales: Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y trastornos gastrointestinales.

Trastornos oculares: Diplopía, vista borrosa.

Trastornos vasculares: Hipotensión, depresión circulatoria.

Exploraciones complementarias: Frecuencia cardíaca irregular, muy raras veces aumento de las transaminasas, elevación de la fosfatasa alcalina en sangre.

Trastornos del aparato urinario: Incontinencia, retención urinaria.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Reacciones cutáneas.

Trastornos auditivos y laberínticos: Vértigo.

Trastornos cardíacos: Insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco.

Trastornos respiratorios: Depresión respiratoria, incluida insuficiencia respiratoria.

Trastornos hepatobiliares: Muy raras veces ictericia.

Posología y método de administración:

Para conseguir el efecto óptimo, debe individualizarse la dosis cuidadosamente. El tratamiento debe iniciarse con la dosis mínima eficaz para el trastorno dado, especialmente en población pediátrica, pacientes de edad avanzada e individuos debilitados, pacientes con enfermedad hepática o nivel bajo de albúmina sérica.

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

Pauta habitual para los adultos por vía oral: Dosis inicial: 5 – 10 mg. Según la intensidad de los síntomas, la dosis habitual oscila entre 5 y 20 mg diarios. En condiciones normales, la dosis única oral máxima para adultos no debe ser mayor de 10 mg.

Adultos:

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

Poblaciones especiales:

Población pediátrica: 2 a 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, incrementándose gradualmente según necesidades y tolerancia: como norma general 0.1-0.3 mg/kg al día. No se deben utilizar benzodiazepinas en niños sin antes hacer una cuidadosa evaluación de la indicación. Debido a la variedad de respuesta de los niños a los medicamentos que actúan sobre el SNC, debe iniciarse el tratamiento con la dosis más baja e incrementarse según se requiera. No utilizar en niños menores de 6 meses de edad.

La dosis recomendada en pacientes de edad avanzada o en presencia de enfermedades debilitantes y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática es de 2 a 2.5 mg, 1 o 2 veces al día, aumentando luego gradualmente, según necesidad y tolerancia.

En el tratamiento de pacientes con alteraciones de la función renal o hepática, se observará una especial atención al individualizar la dosis.

Duración del tratamiento:

El tratamiento debe ser lo más corto posible (ver Abuso y dependencia del medicamento). El médico debe reevaluar periódicamente el estado del paciente y reconsiderar en cada ocasión la necesidad de mantener el tratamiento, sobre todo si el paciente está asintomático. La duración del tratamiento no debe superar los 3 meses, incluido el periodo de retirada paulatina de la dosis. Nunca debe prolongarse el tratamiento más de 2 semanas sin una revisión previa del estado del paciente. Al comenzar el tratamiento, conviene informar al paciente que el tratamiento tendrá una duración limitada y explicarle cómo se reducirá progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente sepa que pueden presentarse fenómenos de rebote, con lo que disminuirá la ansiedad sobre tales síntomas en el caso de que se presenten al suspender la medicación. En el caso de las benzodiazepinas de acción corta, se sabe que pueden presentarse fenómenos de abstinencia dentro del intervalo posológico, sobre todo con las dosis altas. Cuando se utiliza una benzodiazepina de acción prolongada, como el diazepam, es importante advertir al paciente de que no cambie a otra benzodiazepina de acción corta, pues podrían presentarse síntomas de abstinencia.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Interacciones farmacocinéticas

El metabolismo del diazepam y de su metabolito principal, el desmetildiazepam, depende de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450 (CYP450). Los moduladores de estas enzimas pueden dar lugar a cambios en la disposición y los efectos del diazepam. Se han observado interacciones importantes con compuestos que afectan simultáneamente a ambas vías metabólicas oxidativas del diazepam; si únicamente está afectada una de las vías metabólicas del diazepam se producen solo efectos moderados, incluso con inhibidores potentes. Los inhibidores del CYP3A4 y del CYP2C19 reducen el metabolismo y pueden dar lugar a concentraciones de diazepam y de su metabolito desmetilado superiores a las normales, lo que, en consecuencia, aumenta y prolonga la sedación y los efectos ansiolíticos. Tales modificaciones pueden intensificar los efectos del diazepam en pacientes con sensibilidad elevada, por ejemplo, debido a la edad, a la reducción de la función hepática o al tratamiento con otros fármacos que afectan la oxidación. Los inductores del

CYP3A4 y del CYP2C19 pueden dar lugar a concentraciones inferiores a las esperadas y hacer, en consecuencia, que la eficacia no sea la deseada.

Efectos de otros fármacos en la farmacocinética del diazepam

Inhibidores enzimáticos

El zumo de pomelo contiene inhibidores potentes del CYP3A4. Cuando se administró diazepam con zumo de pomelo en lugar de agua, la exposición al diazepam aumentó notablemente (ABC: 3,2 veces; $C_{máx}$: 1,5 veces) y el tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima aumentó.

Los derivados azólicos antimicóticos inhiben las vías del CYP3A4 y del CYP2C19, aumentan la exposición al diazepam (razón de ABC del diazepam de 2,5 respecto al fluconazol y de 2,2 respecto al voriconazol) y prolongan la semivida de eliminación del diazepam (con el fluconazol, de 31 h a 73 h; con el voriconazol, de 31 h a 61 h). La influencia de los antimicóticos sobre la concentración de diazepam solo se observó transcurridas 4 horas o más desde la administración. El itraconazol tiene un efecto más moderado, sin interacciones clínicamente significativas con el diazepam, tal como se determinó mediante pruebas del desempeño psicomotor.

La fluvoxamina, un inhibidor de la recaptación de serotonina, también inhibe ambas vías de degradación del diazepam y no solo aumentó la exposición al diazepam en un 180% y prolongó su semivida de eliminación, que pasó de 51 h a 118 h, sino que también aumentó la exposición y el tiempo transcurrido hasta alcanzar el estado de equilibrio del metabolito desmetilado. La fluoxetina mostró un efecto más moderado sobre el ABC del diazepam (aumento del 50% aproximadamente) y no afectó la respuesta psicomotora porque las concentraciones de diazepam y desmetildiazepam combinadas fueron similares con y sin fluoxetina.

Los anticonceptivos hormonales combinados parecen reducir el aclaramiento (un 67%) y prolongar la semivida de eliminación (un 47%) del diazepam. La afectación psicomotora inducida por el diazepam en las mujeres que utilizan anticonceptivos puede ser mayor durante los 7 días del ciclo en los que no toman el preparado hormonal que cuando toman el anticonceptivo. Existen algunos indicios limitados de que las benzodiazepinas pueden aumentar la incidencia de hemorragias intercurrentes en las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales. No se observó ninguna interacción farmacológica que desembocara en un embarazo.

El inhibidor de la bomba de protones omeprazol, un inhibidor del CYP2C19 y del CYP3A4, administrado en una dosis de 20 mg 1 vez al día (1 v/día), aumentó el ABC del diazepam un 40% y su semivida un 36%; en una dosis de 40 mg 1 v/día, el omeprazol aumentó el ABC del diazepam un 122% y la semivida un 130%. También disminuyó la eliminación del desmetildiazepam. El efecto del omeprazol solo se observó en los metabolizadores rápidos por la vía del CYP2C19 pero no en los metabolizadores lentos. El esomeprazol (pero no el lansoprazol ni el pantoprazol) puede inhibir el metabolismo del diazepam en grado similar al omeprazol.

El antihistamínico H_2 cimetidina, que es inhibidor de múltiples isoenzimas del sistema del CYP450, incluidas CYP3A4 y CYP2C19, reduce el aclaramiento del diazepam y del desmetildiazepam un 40-50%. El efecto no es diferente tras un día de tratamiento o después del tratamiento crónico con cimetidina, y da lugar a una mayor exposición al diazepam y a su principal metabolito y a una semivida de eliminación prolongada después de una administración única, así como a mayores concentraciones en el estado de equilibrio después de administrar múltiples dosis de diazepam. Se han observado casos de sedación intensificada con la coadministración de cimetidina. No se ha observado tal interacción farmacocinética con los antihistamínicos H_2 ranitidina y famotidina.

El disulfiram inhibe el metabolismo del diazepam (mediana de la disminución del aclaramiento del 41%, aumento de la semivida del 37%) y probablemente el metabolismo ulterior de los metabolitos activos del diazepam. Como resultado, pueden aumentar los efectos sedantes.

El tratamiento antituberculoso puede modificar la disposición del diazepam. En presencia de isoniazida, la media de la exposición (ABC) y la semivida del diazepam aumentaron (un 33-35% por término medio); los mayores cambios se observaron en sujetos con fenotipo de acetiladores lentos.

El antagonista del calcio diltiazem, que es sustrato de las mismas isoenzimas del CYP450 que el diazepam e inhibidor del CYP3A4, aumenta el ABC (aproximadamente un 25%) y prolonga la semivida (un 43% en los metabolizadores rápidos por la vía del CYP2C19) del diazepam, con pequeñas diferencias entre los sujetos con diferentes fenotipos en cuanto al CYP2C19. En presencia de diltiazem, la exposición al desmetildiazepam también tendió a aumentar.

El metabolito principal del idelalisib es un inhibidor potente del CYP3A4 y aumenta la concentración sérica de diazepam, por lo que quizá se deba considerar una reducción de la dosis.

Los psicoestimulantes modafinilo y armodafinilo inducen al CYP3A4 e inhiben al CYP2C19; pueden prolongar la eliminación del diazepam y provocar una sedación excesiva.

Inductores enzimáticos

La rifampicina es un inductor muy potente del CYP3A4 y también tiene un importante efecto acelerador en la vía del CYP2C19. Cuando se administró en dosis de 600 mg al día durante 7 días, el aclaramiento del diazepam aumentó 4,3 veces y el ABC disminuyó un 77%. Se observó asimismo una reducción significativa de la exposición a todos los metabolitos del diazepam. Cuando se duplicó la dosis diaria de rifampicina, no se produjo un aumento adicional de este efecto.

La carbamazepina es un conocido inductor del CYP3A4 y aceleró la eliminación (aumento del aclaramiento y disminución de la semivida) del diazepam 3 veces, aumentando a la vez las concentraciones de desmetildiazepam.

Alimentos y antiácidos

Los alimentos y los antiácidos pueden reducir la velocidad pero no el grado de absorción del diazepam administrado en comprimidos; esto puede dar lugar a efectos atenuados después de administrar una dosis única, pero no influyen en las concentraciones en el estado de equilibrio durante el tratamiento con múltiples dosis.

Los fármacos procinéticos aumentan la velocidad de absorción del diazepam.

La metoclopramida administrada por vía i.v., pero no la administrada por vía oral, aumenta la velocidad de absorción y la concentración máxima del diazepam administrado por vía oral.

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

Efectos del diazepam en la farmacocinética de otros fármacos

No se ha observado que el diazepam induzca o inhiba enzimas metabolizadoras. No obstante, se producen algunas interacciones con otros fármacos en las que el diazepam es el factor precipitante.

El tratamiento con fenitoína se asoció a mayores concentraciones de fenitoína y a mayor

incidencia de intoxicación por fenitoína al administrarlo en combinación con el diazepam. Sin embargo, algunos autores no han observado ninguna interacción o incluso han encontrado una disminución de las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se coadministró con el diazepam.

Interacciones farmacodinámicas

Los pacientes tratados con Valium no deben tomar alcohol (ver Advertencias y precauciones generales).

Véanse las advertencias acerca de otros depresores del SNC, incluido el alcohol, en Sobredosis.

Cuando Valium se administra junto con depresores de acción central, incluido el alcohol, pueden intensificarse efectos secundarios como la sedación y la depresión cardiorrespiratoria.

Se han referido varios casos de hipotensión arterial intensa, depresión respiratoria o pérdida de conciencia en pacientes que recibían tratamiento combinado con clozapina y benzodiacepinas, incluido el diazepam.

Cabe esperar efectos aditivos de depresión del SNC cuando se combinan fenotiacinas con benzodiacepinas; se han notificado casos de sedación, depresión respiratoria y obstrucción de las vías respiratorias con el uso combinado de levopromazina y diazepam.

Se producen efectos aditivos de la olanzapina y el diazepam en lo que respecta a la sedación y la hipotensión arterial en ausencia de interacciones farmacocinéticas. No se recomienda el uso concomitante por vía parenteral.

El diazepam refuerza los efectos opioides subjetivos de la metadona. Aumenta los efectos de la metadona en el diámetro pupilar y la sedación, y además provoca un deterioro significativamente mayor en el tiempo de reacción en comparación con la metadona sola. No se produce ninguna interacción farmacocinética entre ambos fármacos.

Se ha observado una pérdida reversible del control de la enfermedad de Parkinson en algunos pacientes tratados con levodopa y diazepam combinados. Esto podría deberse a una disminución de la concentración estriatal de dopamina.

La teofilina y la cafeína (xantinas) se oponen al efecto sedante y posiblemente al efecto ansiolítico del diazepam, en parte a través del bloqueo de los receptores de adenosina.

El pretratamiento con diazepam modifica la farmacodinámica y la farmacocinética de la ketamina (anestésico). La N-desmetilación de la ketamina fue inhibida, dando lugar a una semivida prolongada y a un aumento de la duración del sueño inducido por la ketamina. En presencia de diazepam, se necesita una concentración reducida de ketamina para lograr una anestesia adecuada.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres y hombres en edad de procrear

Si se receta este medicamento a una mujer en edad de procrear, esta deberá ponerse en contacto con su médico para consultar acerca de la retirada del medicamento si desea quedar embarazada o si sospecha que pueda estarlo.

Embarazo

No se ha determinado la seguridad de Valium en mujeres embarazadas. Se ha comunicado

un posible aumento del riesgo de anomalías congénitas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo.

La incidencia de reacciones adversas notificadas espontáneamente no es mayor de lo esperado a partir de una población similar sin tratamiento. Las benzodiazepinas deben evitarse durante el embarazo, salvo que no exista alternativa terapéutica más segura. Antes de administrar Valium durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, es necesario –como con cualquier otro fármaco– sopesar bien el riesgo para el feto y los beneficios terapéuticos esperados para la madre.

La administración continua de benzodiazepinas durante el embarazo puede provocar hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria e hipotermia en el recién nacido (ver Farmacocinética en poblaciones especiales). Con este grupo farmacológico se han descrito en ocasiones síntomas de abstinencia en neonatos.

Parto

Se extremará la prudencia cuando se administre Valium durante el parto, ya que dosis únicas elevadas pueden causar irregularidades en la frecuencia cardíaca e hipotonía en el feto, así como succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el recién nacido. Debe tenerse en cuenta que el sistema enzimático implicado en la degradación metabólica del fármaco no está completamente desarrollado en los neonatos, sobre todo en los prematuros.

Lactancia

El diazepam pasa a la leche materna, por lo que no se debe administrar Valium a las madres lactantes.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Algunos efectos secundarios, como sedación, amnesia, disminución de la capacidad de concentración y relajación muscular, pueden afectar de forma adversa a la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas. Antes de que el paciente reciba Valium, se le debe advertir que no conduzca vehículos ni utilice máquinas hasta que esté completamente recuperado. El médico debe decidir cuándo se pueden reanudar dichas actividades.

Si la duración del sueño es insuficiente o si el paciente consume alcohol, la probabilidad de alteración del estado de alerta puede aumentar (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Sobredosis:

Síntomas

Las benzodiazepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. Una sobredosis de Valium rara vez implica riesgo de muerte si se toma solo, pero puede dar lugar a arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y coma. Cuando se produce, el coma suele durar unas breves horas, pero puede prolongarse y ser cíclico, sobre todo en los ancianos. El efecto depresor respiratorio de las benzodiazepinas es más grave en presencia de una enfermedad respiratoria.

Las benzodiazepinas potencian el efecto de otras sustancias depresoras del SNC, el alcohol inclusive.

Tratamiento

Se vigilarán las constantes vitales del paciente y se aplicarán las medidas de apoyo que requiera su estado clínico. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o centrales.

Debe prevenirse que prosiga la absorción aplicando un método adecuado, por ejemplo mediante el tratamiento con carbón activado en el plazo de 1 – 2 horas. Si se utiliza carbón activado, es absolutamente necesario proteger las vías respiratorias en los pacientes somnolientos. Si se han ingerido varias sustancias, puede considerarse el lavado gástrico, pero no como medida rutinaria.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerarse la administración de flumazenil (Lanexate®), antagonista de las benzodiazepinas. Este medicamento sólo debe administrarse bajo estrecha vigilancia del paciente. Dado que su semivida de eliminación es corta (aproximadamente una hora), los pacientes tratados con flumazenil han de mantenerse bajo vigilancia tras la desaparición de su efecto. El flumazenil está contraindicado en presencia de fármacos que reduzcan el umbral epileptógeno (por ejemplo: antidepresivos tricíclicos). Para más información sobre la utilización correcta de este medicamento, véase la información para el prescriptor sobre el flumazenil (Lanexate®).

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: N05BA01

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la benzodiazepina

Mecanismo de acción

El diazepam es una benzodiazepina con actividad ansiolítica, sedante, miorelajante, anticonvulsiva y amnésica. La generación de metabolitos activos (principalmente el desmetildiazepam) intensifica su acción. Las acciones centrales de las benzodiazepinas están mediadas por la intensificación de la neurotransmisión GABAérgica en las sinapsis inhibitoras. En presencia de benzodiazepinas, la afinidad del receptor del GABA por el neurotransmisor aumenta por medio de una modulación alostérica positiva, lo que da lugar a una acción más intensa del GABA liberado sobre el flujo de ion cloruro transmembranario postsináptico.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

El diazepam se absorbe de forma rápida y completa en el tubo digestivo; la concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de 30 – 90 minutos de la ingestión oral.

El grado de absorción es completo cuando se inyecta por vía i.m. La velocidad de absorción es variable y depende del lugar y de la profundidad de la inyección.

Tras la administración diaria, la concentración de diazepam alcanza el estado de equilibrio en unos 5 días; para que la concentración de desmetildiazepam alcance el estado de equilibrio deben transcurrir aproximadamente el doble de días. Las concentraciones medias de diazepam en el estado de equilibrio después de la administración una vez al día son aproximadamente el doble de las concentraciones máximas del fármaco tras la primera

dosis.

Durante el tratamiento, la semivida de eliminación del diazepam puede aumentar un 50% debido a la reducción del aclaramiento hepático. Los informes sobre la evolución de la concentración plasmática durante el tratamiento a largo plazo son contradictorios. Durante el tratamiento a largo plazo se ha observado una notable disminución de la concentración de diazepam, posiblemente debida a autoinducción metabólica, pero en otros estudios las concentraciones plasmáticas de diazepam y de su metabolito desmetilado fueron independientes de la duración del tratamiento.

Distribución

El diazepam se distribuye ampliamente en los tejidos, pese a su elevado grado de unión a las proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente la albúmina y, en menor grado, la glicoproteína ácida α_1 . Después de la administración i.v. se observa en las concentraciones plasmáticas una pronunciada fase de distribución, con una semivida de distribución de hasta 3 horas. El volumen de distribución en el estado de equilibrio es, en promedio entre 0,88-1,1 L/kg cuando se calcula a partir de las determinaciones de la concentración plasmática. La unión a las proteínas y el volumen de distribución del desmetildiazepam son similares a los del diazepam.

La elevada unión a las proteínas limita el grado de captación del diazepam por el líquido cefalorraquídeo (LCR). En el ser humano, las concentraciones en el LCR tras administrar una dosis única y dosis múltiples se aproximaron mucho a la concentración del fármaco libre en el plasma. Después de administrar múltiples dosis, el desmetildiazepam, pero no el diazepam, puede acumularse significativamente en el LCR. En el tejido cerebral, la captación del diazepam y su equilibrio se producen rápidamente, siendo las concentraciones de equilibrio en el cerebro superiores a las del plasma. La evolución temporal general de la ocupación de los receptores fue coherente con la evolución temporal de la suma de las concentraciones cerebrales del diazepam más sus metabolitos.

Metabolismo

En la metabolización del diazepam se forman sobre todo metabolitos farmacológicamente activos, como el desmetildiazepam (esta vía supone el 50-60% del aclaramiento total del diazepam); la 3-hidroxilación (27% del aclaramiento total del diazepam) es lenta, y da lugar solo a concentraciones plasmáticas bajas de los productos de la oxidación, el temazepam y el oxazepam.

El oxazepam y el temazepam se conjugan con glucurónidos. Después de administrar dosis múltiples de diazepam, las razones de las concentraciones plasmáticas fueron de $1,1 \pm 0,2$ en el caso de desmetildiazepam/diazepam; de $0,11 \pm 0,05$ en el caso de temazepam/diazepam y de $0,09 \pm 0,03$ en el caso de oxazepam/diazepam.

En la oxidación del diazepam intervienen isoenzimas del CYP450; la formación de desmetildiazepam se debe principalmente a CYP2C19 y CYP3A, y la de 3-hidroxi-diazepam (temazepam) y oxazepam a CYP3A. Dado que el CYP2C19 es polimórfico, pueden diferenciarse los metabolizadores rápidos y los metabolizadores lentos del diazepam. Tras administrar una dosis oral única, el aclaramiento del diazepam fue significativamente menor (12 mL/min frente a 26 mL/min) y su semivida de eliminación fue significativamente mayor (88 h frente a 41 h) en los metabolizadores lentos en comparación con los metabolizadores rápidos. Asimismo, en lo que respecta al desmetildiazepam, el aclaramiento fue menor, el ABC fue mayor y la semivida de eliminación fue mayor en los metabolizadores lentos.

Parece haber diferencias interétnicas en este polimorfismo.

Eliminación

La curva de la concentración plasmática del diazepam es bifásica: a una fase inicial rápida de amplia distribución sigue una fase terminal prolongada de eliminación. Los valores típicos de la semivida de eliminación son de 24-48 horas en el caso del diazepam y de 40-100 horas en lo que respecta al metabolito activo desmetildiazepam. El aclaramiento del diazepam es de 20 – 40 mL/min.

La cantidad de diazepam inalterado que se elimina es insignificante, lo que indica que el fármaco se metaboliza casi por completo antes de eliminarse del organismo. El principal producto relacionado con el fármaco que se encuentra en la orina es el glucurónido de oxazepam.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población geriátrica

La fracción libre de diazepam se correlaciona positivamente con la edad, y fue mayor en los sujetos ancianos que en los jóvenes. La edad reduce la capacidad del hígado de N-desmetilación y 3-hidroxilación del diazepam. Se produce una disminución dependiente de la edad del aclaramiento del fármaco libre, a la que se debe el aumento observado de la semivida de eliminación en los ancianos (2-4 veces mayor), observándose un efecto más notable en los hombres que en las mujeres. Así pues, el grado de acumulación del diazepam libre farmacológicamente activo durante la administración de dosis múltiples será mayor en los ancianos que en adultos más jóvenes.

La eliminación del desmetildiazepam es más lenta en los ancianos, pero no en las ancianas.

Insuficiencia hepática

La disposición del diazepam y del desmetildiazepam se altera en caso de enfermedad hepática. En la hepatitis vírica aguda, la semivida del diazepam aumenta aproximadamente 2 veces, aunque se normaliza lentamente con la recuperación. Se ha observado un aumento más notable (2-5 veces) de la semivida de eliminación en pacientes con cirrosis alcohólica. Estos cambios se deben principalmente a la alteración del metabolismo hepático; puede contribuir la distribución alterada debida a cambios de la unión a las proteínas. El aclaramiento reducido del diazepam y del desmetildiazepam provoca un aumento de su acumulación durante la administración a largo plazo, lo que a su vez se asocia a la intensificación de la sedación.

Insuficiencia renal

En la insuficiencia renal crónica, la eliminación del diazepam, según indicaba el aclaramiento del fármaco libre, era similar a la observada en voluntarios sanos; en consecuencia, las concentraciones en el estado de equilibrio del diazepam en cualquier nivel de dosis diaria en promedio no deben diferir entre los pacientes con insuficiencia renal y los individuos sanos. Debido a los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas y la distribución tisular del diazepam, su semivida de eliminación se acortó en la insuficiencia renal, siendo de (media \pm EE) 92 ± 23 h en los sujetos de referencia y de 37 ± 7 h en los sujetos con insuficiencia renal.

Embarazo

El diazepam y el desmetildiazepam atraviesan fácilmente la barrera placentaria. En el feto también puede realizarse la N-desmetilación del diazepam. El tratamiento a largo plazo da lugar a la acumulación de ambos compuestos en el feto, encontrándose concentraciones elevadas en el corazón, los pulmones y el encéfalo fetales.

La unión del diazepam a las proteínas plasmáticas disminuye durante el embarazo, en particular durante el último trimestre, debido en parte al descenso de la concentración sérica de albúmina. Después de la administración aguda puede producirse un aumento de los efectos farmacológicos (ver Embarazo).

Población pediátrica

Durante el primer día de vida, las fracciones libres de diazepam y de desmetildiazepam aumentaron bruscamente, hasta duplicar los valores obtenidos al nacer; después disminuyeron lentamente hasta alcanzar valores próximos a los valores de referencia a los 7 días de edad. Estos cambios se relacionan con las concentraciones de ácidos grasos libres.

Los recién nacidos y los lactantes prematuros metabolizan el diazepam más lentamente que los niños de más edad y los adultos, lo que da lugar a una semivida prolongada (muy pronunciada en los recién nacidos prematuros) a no ser que antes del nacimiento o inmediatamente después haya exposición a agentes inductores. La capacidad de los recién nacidos de llevar a cabo los procesos metabólicos implicados en la biotransformación del diazepam, incluidas la hidroxilación, la desmetilación y la glucuronoconjugación, sigue siendo limitada hasta los 5 meses de edad; a partir de entonces, las enzimas hepáticas se desarrollan hasta alcanzar la capacidad de los adultos, e incluso la superan.

El diazepam y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Las concentraciones de diazepam en la leche son solo un 10% de las concentraciones en la sangre materna. Aproximadamente el 5% de la dosis materna llega al niño (normalización en función del peso). Después de administraciones múltiples de dosis diarias superiores a 10 mg, las cantidades que pasan al niño pueden ser suficientemente grandes para observar efectos en este (ver Lactancia).

Datos no clínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

El potencial cancerígeno del diazepam administrado por vía oral se ha investigado en varias especies roedoras. Los ratones macho muestran una mayor incidencia de tumores hepatocelulares. Las ratonas, las ratas, los hámsteres y los jergos no presentan un incremento significativo en la incidencia de tumores.

Genotoxicidad

En algunos estudios se han encontrado indicios ligeros de poder mutágeno en concentraciones altas, las cuales, sin embargo, sobrepasan ampliamente las dosis terapéuticas para el ser humano.

Trastornos de la fecundidad

Los estudios sobre la función reproductora de las ratas revelaron descensos en el número de gestaciones y de crías supervivientes tras la administración oral de dosis de 100 mg/kg/día antes del apareamiento y durante el mismo, así como a lo largo de la gestación y la lactancia.

Toxicidad para la función reproductora

El diazepam era teratogeno para los ratones en dosis de 45 – 50 mg/kg/día, 100 mg/kg/día y 140 mg/kg/día, así como para los hámsteres en dosis de 280 mg/kg/día. En cambio, no era teratogeno para las ratas en dosis de 80 mg/kg/día y 300 mg/kg/día ni para los conejos en dosis de 20 mg/kg/día y 50 mg/kg/día (ver Embarazo).

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Incompatibilidades

Las ampollas de Valium se pueden diluir con las siguientes soluciones para infusión: cloruro sódico al 0,9%, glucosa al 5,5% y glucosa al 10%.

La estabilidad química y física con el uso está demostrada durante 24 horas a temperatura ambiente.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución preparada debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el periodo de conservación y las condiciones previas al uso serán responsabilidad del usuario.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 28 de febrero de 2018.