



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DIAZEPAM

2. VIA DE ADMINISTRACIÓN

ORAL, INTRAVENOSA, INTRAMUSCULAR

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos. Derivados de benzodiazepina.

Código ATC: N05BA01.

3.1. Farmacodinamia

El diazepam es un agente derivado de benzodiazepina con actividad ansiolítica, sedante, miorrelajante, anticonvulsivante y amnésica.

Aunque no se conoce con exactitud su modo de acción, se postula que sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central (SNC) son mediados por el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). La evidencia experimental sugiere que el diazepam se une a sitios de reconocimiento específico de benzodiazepinas acoplados al receptor post-sináptico de GABA (sub-tipo GABA-A) generando con ello un aumento de la afinidad del neurotransmisor por dicha estructura. Al interactuar el GABA con su receptor (GABA-A) se produce el ingreso de iones cloruro al interior de la neurona causando su hiperpolarización y la consecuente reducción de su excitabilidad. La depresión central resultante (por aumento de la actividad del GABA) puede variar, según la dosis de diazepam que se emplee, desde una sedación leve hasta hipnosis o coma profundo. El fármaco no actúa sobre los otros sub-tipos del receptor de GABA (GABA-B o GABA-C).

3.2. Farmacocinética

Posterior a su administración oral el diazepam se absorbe en el tubo digestivo en un porcentaje superior al 90% y genera niveles séricos pico en 1 - 1,5 horas. La presencia de alimentos enlentece el proceso y reduce significativamente su biodisponibilidad. Si se administra por vía IM su absorción es más lenta que por vía oral y, además, errática. Cuando se administra por vía IV el inicio de sus efectos ansiolíticos, sedantes y anticonvulsivantes ocurre a los 1 - 5 minutos y persisten por 15 - 60 minutos.

Se une a proteínas plasmáticas en un 98% y se distribuye ampliamente en el organismo (Vd: 0,8 – 1,0 L/kg); atraviesa la barrera hematoencefálica, la placenta y difunde a la leche materna.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se metaboliza en el hígado por N-desmetilación e hidroxilación mediadas por CYP3A4 y CYP2C19, dando lugar a productos farmacológicamente activos (N-desmetildiazepam, temazepam y oxazepam) que son posteriormente glucuronizados y excretados mayoritariamente por la orina.

Su vida media de eliminación terminal alcanza valores de hasta 48 horas, de 100 horas la del desmetildiazepam, de 5 - 20 horas la del temazepam y de 3 - 21 horas la del oxazepam; tiempos que se incrementan de manera significativa en pacientes con insuficiencia hepática y en ancianos.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Las pruebas de mutagenicidad realizadas con diazepam mostraron resultados contradictorios que no permitieron establecer conclusiones objetivas.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas expuestos por 80-104 semanas a dosis orales equivalentes a 6 y 12 veces, respectivamente, reportaron una incidencia elevada de tumores hepáticos en los machos de ambas especies, siendo esta la dosis máxima de diazepam recomendada en humanos (DMRH).

Los estudios de reproducción en hámsteres y ratones sometidos durante la gestación a dosis orales de diazepam superiores a 8 veces la DMRH revelaron teratogenicidad (paladar hendido y encefalopatías); y en ratas con dosis 16 veces la DMRH se observó disminución de la tasa de embarazos y del número de crías nacidas vivas. Otros estudios en roedores han evidenciado alteraciones en la respuesta inmune celular, en la neuroquímica cerebral y en el comportamiento.

4. INDICACIONES

Tratamiento del desorden de ansiedad.

Tratamiento del espasmo de la musculatura esquelética.

Tratamiento agudo de la crisis convulsiva.

Sedación previa a procedimientos diagnósticos o quirúrgicos.

Coadyuvante en el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Vía oral

Ansiedad

2 - 10 mg cada 6 a 12 horas.



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Espasmos de la musculatura esquelética

2 - 10 mg cada 6 a 12 horas.

Síndrome de abstinencia alcohólica

10 mg cada 6 - 8 horas durante las primeras 24 horas y continuar con 5 mg cada 6-8 horas, según necesidad.

Vía parenteral

Ansiedad

Iniciar con 5 - 10 mg IM o IV y repetir, en caso necesario, cada 3 a 4 horas.

Espasmos de la musculatura esquelética

Iniciar con 5 - 10 mg IM o IV y repetir, en caso necesario, cada 3 a 4 horas.

Crisis convulsiva

Iniciar con 5 - 10 mg IV y repetir, en caso necesario, cada 10 a 15 minutos hasta una dosis máxima de 30 mg.

Sedación previa a procedimientos diagnósticos o quirúrgicos

Dosis única de 5 - 10 mg IM o IV.

Síndrome de abstinencia alcohólica

Iniciar con 10 mg IV y continuar, en caso necesario, con 5 - 10 mg cada 3 a 4 horas.

Niños y adolescentes

Vía oral

Ansiedad

0,12 - 0,80 mg/kg/día divididos en dosis iguales cada 6 a 8 horas.

Espasmos de la musculatura esquelética

0,12 - 0,80 mg/kg/día divididos en dosis iguales cada 6 a 8 horas.

Vía parenteral

Crisis convulsiva

Niños menores de 5 años:

Iniciar con 0,2 - 0,5 mg IV y repetir, en caso necesario, cada 2 a 5 minutos hasta una dosis máxima de 5 mg.

Niños mayores de 5 años:

Iniciar con 1 mg IV y repetir, en caso necesario, cada 2 a 5 minutos hasta una dosis máxima de 10 mg.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis. Sin embargo, se recomienda usar con precaución y empleando la dosis efectiva más baja posible.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación, pero se recomienda usar con precaución y empleando la dosis efectiva más baja posible. En casos de insuficiencia severa el uso está contraindicado.

Edad avanzada (≥ 65 años)

Vía oral: Iniciar con dosis de 2 - 2,5 mg 1 o 2 veces al día e incrementar gradualmente según necesidad y tolerancia del paciente.

Vía intravenosa: Iniciar con dosis de 2 - 2,5 mg 1 vez al día e incrementar gradualmente según necesidad y tolerancia del paciente.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía oral

Tabletas, comprimidos o grageas: Administrar por vía oral con agua.

Vía parenteral

Administración intramuscular: Administrar mediante inyección IM profunda.

Administración IV directa (bolo): Administrar (sin diluir) mediante inyección IV lenta (5 mg/minuto en adultos y 1 - 2 mg/minuto en niños).

No es recomendable su dilución y administración mediante infusión IV continúa debido a la posibilidad de precipitación y/o adsorción del fármaco al plástico de las bolsas de infusión.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Se han reportado con porcentajes de incidencia y severidad variables:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Discrasias sanguíneas.

Trastornos del sistema inmunológico

Anafilaxia.

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, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzada.

Además, se ha observado estado de confusión, alteraciones emocionales y del humor, Se han descrito reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzada.

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

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 conductas inadecuadas.

Trastornos oculares

Visión borrosa, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Vértigo.

Trastornos vasculares

Hipotensión, bradicardia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Apnea, depresión respiratoria.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, vómitos, hipersalivación, sequedad de la boca, constipación, diarrea.

Trastornos hepatobiliares

Aumento de transaminasas, aumento de fosfatasa alcalina, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacciones cutáneas (eritema, erupción, prurito, urticaria).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Debilidad muscular, temblor, espasticidad.

Trastornos renales y urinarios

Retención urinaria, incontinencia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Ginecomastia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Reacciones en el sitio de inyección (dolor, flebitis).

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: <http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

La co-administración de diazepam con fármacos depresores del SNC (como: analgésicos narcóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, anestésicos, barbitúricos, antipsicóticos, antiepilépticos y antihistamínicos con efectos sedantes) o con bebidas alcohólicas puede resultar en un efecto depresor aditivo.

Los fármacos inhibidores de CYP3A4 o CYP2C19 (como: ketoconazol, fluoxetina, fluvoxamina, cimetidina, omeprazol, antibióticos macrólidos y fluoroquinolonas, entre otros) pueden disminuir el metabolismo hepático del diazepam y, con ello, aumentar sus concentraciones plasmáticas y la posibilidad de reacciones adversas. Por el contrario, inductores de dichas enzimas (como: rifampicina, fenobarbital y





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

carbamazepina, entre otros) podrían reducir los niveles séricos del diazepam y comprometer su eficacia terapéutica.

Algunos estudios señalan que el diazepam reduce la eliminación metabólica de la fenitoína.

Los antiácidos pueden enlentecer la absorción gastrointestinal del diazepam.

Se ha reportado que en pacientes con enfermedad de parkinson el diazepam podría reducir la eficacia de la levodopa en el control sintomático de la condición.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito con diazepam.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

A objeto de asegurar el uso seguro y efectivo del diazepam se debe advertir a los pacientes ambulatorios la necesidad de tomar el medicamento con apego estricto al horario que se establezca y a no alterar las dosis o suspender el tratamiento sin el conocimiento del médico.

Dado que el diazepam puede causar somnolencia, sedación, mareo y confusión, podría en consecuencia afectar negativamente la capacidad de concentración y la habilidad para conducir vehículos y operar maquinarias. Los pacientes deben ser advertidos al respecto.

Los pacientes deben ser advertidos de la importancia de evitar el consumo de bebidas alcohólicas mientras dure el tratamiento.

El uso prolongado de diazepam puede conducir al desarrollo de tolerancia y dependencia (física y psicológica), en especial en individuos con historia de desórdenes psiquiátricos y/o de abuso de drogas, incluido el alcohol. Por ello, su empleo en tales casos requiere precaución extrema y la evaluación periódica del paciente.

En pacientes que reciben diazepam por tiempo prolongado, la interrupción brusca del tratamiento puede provocar síndrome de abstinencia con manifestaciones que incluyen: cefalea, ansiedad extrema, irritabilidad, confusión, temblor, sudoración, trastornos de personalidad, náusea, vómitos, calambres musculares, hipersensibilidad al ruido, a la luz y al contacto físico, alucinación y convulsiones, entre otras. Así mismo, se ha descrito la posibilidad de un "efecto rebote" caracterizado por la reaparición de los síntomas (más acentuados) que motivaron el tratamiento. En tal sentido, y a objeto





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

de minimizar la posibilidad de tales complicaciones, se recomienda reducir lenta y gradualmente la dosificación del diazepam hasta su retiro definitivo.

Debido al riesgo de depresión respiratoria asociado al uso del producto, se recomienda usar con precaución y en dosis bajas en pacientes con función respiratoria comprometida o insuficiencia respiratoria crónica. Si la condición es grave, el uso está contraindicado.

Si durante el tratamiento se presentan alteraciones de conducta, psicosis, agresividad, ira, delirios, alucinaciones o, en general, manifestaciones que pudiesen comprometer la seguridad del paciente y/o la de su entorno familiar o social, se debe suspender el tratamiento. Tales reacciones suelen ser más frecuentes en niños y en pacientes de edad avanzada

Dado que en pacientes con depresión severa o ansiedad asociada a depresión podría existir la posibilidad de ideación suicida, se recomienda usar el producto con precaución extrema en tales casos y evaluación periódica del tratamiento. Se debe informar de ello e involucrar en la vigilancia a los familiares, acompañantes o cuidadores del paciente, a objeto de que reporten al médico tan pronto como sea posible cualquier manifestación o reacción que sugiera o haga sospechar el riesgo.

El uso de diazepam como terapia inicial en pacientes psicóticos no es recomendable

Debido a la posibilidad de acumulación del fármaco y sus metabolitos en pacientes con limitaciones depurativas, se recomienda usar con precaución en presencia de disfunción renal, insuficiencia hepática leve a moderada y en ancianos.

La eficacia y seguridad del diazepam por vía oral en niños menores de 6 meses y por vía IV en menores de 30 días no ha sido establecida.

Durante tratamientos prolongados se recomienda realizar control periódico de los parámetros hematológicos y del funcionalismo hepático y renal.

Debido sus múltiples interacciones se recomienda consultar fuentes especializadas antes de usar este producto en combinación con otros fármacos.

8.2. Embarazo

Dado que existe evidencia experimental de teratogénesis asociada al diazepam; que se han reportado casos de hipotonía, hipotermia, reflejo de succión disminuido y dificultad respiratoria en neonatos cuyas madres recibieron tratamiento con benzodiazepinas durante el último trimestre de la gestación; y que, sumado a ello, se ha planteado la posibilidad de dependencia física y síndrome de abstinencia en el recién nacido, el uso de diazepam en mujeres embarazadas o durante el parto debe





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

limitarse a situaciones de extrema necesidad en las que los beneficios del tratamiento a la madre, a criterio médico, superen claramente los riesgos potenciales sobre el feto o el neonato, según la circunstancia.

8.3. Lactancia

Dado que el diazepam se distribuye en la leche materna y no se conoce la seguridad de su administración durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al Diazepam o a los excipientes de la fórmula.
Miastenia gravis.
Insuficiencia respiratoria grave
Insuficiencia hepática severa.
Síndrome de Apnea del sueño.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

La sobredosis de benzodiazepinas puede provocar depresión del SNC con manifestaciones que incluyen: somnolencia, confusión, disartria, letargia, ataxia, arreflexia, hipotonía, hipotensión y, en casos extremos, depresión cardiorrespiratoria, coma y muerte.

10.2. Tratamiento

En caso de ingestión masiva reciente (menos de 60 minutos) practicar medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o lavado gástrico, según la condición del paciente, mas carbón activado), seguido por tratamiento sintomático y de soporte, con mantenimiento de la vía aérea permeable y vigilancia constante de la función cardiovascular. En caso de hipotensión grave administrar fluidos IV y, si la situación lo amerita, agentes vasopresores.

El flumazenilo puede revertir el efecto depresor central del diazepam. Sin embargo; dado que su acción es de menor duración que la del diazepam, luego de revertida la depresión se debe mantener al paciente en observación ante la posibilidad de reaparición del efecto. Así mismo, se debe tener presente que en pacientes que han recibido diazepam por tiempo prolongado el uso de flumazenilo puede dar lugar a síntomas de abstinencia.

La diálisis es inefectiva para remover el fármaco absorbido.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACION Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser es imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita, ni suspenda o interrumpa el tratamiento sin el consentimiento del médico.

Su empleo prolongado puede ocasionar dependencia.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa e intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que el médico lo indique.

En caso de ser es imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La vía intravenosa solo debe usarse cuando esté formalmente indicada o cuando la urgencia así lo requiera y/o cuando esté contraindicada otra vía de administración, preferiblemente en pacientes hospitalizados bajo supervisión médica.

Su empleo prolongado puede ocasionar dependencia.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evítense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

PRECAUCIONES:

En conductores de vehículos y operadores de maquinarias.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA Y RECIPE ARCHIVADO

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Octubre 2022



Gobierno **Bolivariano**
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la **Salud**

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

