

Ifafonal® Diazepam

Efectividad total
y FUNCIONAL...



FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN: Cada cápsula contiene: Diazepam 10 mg. Excipiente cpb 1 tableta. **INDICACIONES TERAPÉUTICAS:** Ifafonal® está indicado para el alivio sintomático de la ansiedad, tensión y otros malestares asociados con el síndrome de ansiedad. También puede ser útil como adjuvante al tratamiento de la ansiedad o nerviosismo asociados con desórdenes psiquiátricos. Es útil en el tratamiento de espasmos musculares (incluido el tétanos) reflejos debidos a traumas locales (heridas, inflamación). Puede utilizarse en la espasticidad proveniente del daño a las interneuronas espinales y supraespinales, como en la parálisis cerebral y paraplejía, así como en atetosis y el síndrome de hombro rígido. Las benzodiazepinas sólo están indicadas cuando el desorden es severo, inhabilitante o que sujeta al individuo a estrés extremo.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA. Propiedades Farmacocinéticas: Absorción: El Diazepam administrado por vía oral se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a los 30-90 minutos después de su ingestión. Después de la posología diaria, los niveles de Diazepam alcanzan un estado estable en aproximadamente 5 días; los niveles de desmetil-diazepam tardan aproximadamente el doble en alcanzar un estado estacionario. Los niveles promedio de Diazepam en estado estacionario después de la administración una vez al día son aproximadamente dos veces más altos que los niveles máximos del fármaco después de la primera dosis. Durante el tratamiento, la semivida de eliminación del Diazepam puede aumentar en un 50% debido a una reducción en la depuración hepática. Los informes sobre la evolución de los niveles plasmáticos durante el tratamiento a largo plazo son contradictorios. Se ha encontrado una fuerte disminución de los niveles de Diazepam durante el tratamiento a largo plazo, posiblemente debido a la autoinducción metabólica, pero en otros estudios las concentraciones plasmáticas de Diazepam y su metabolito desmetil fueron independientes de la duración de la terapia. **Distribución:** Diazepam se distribuye ampliamente en los tejidos a pesar de su alta unión a proteínas plasmáticas (98-99%), principalmente albúmina y, en menor medida, al ácido α 1 glicoproteico. Tras la administración intravenosa, se observa una fase de distribución pronunciada en las concentraciones plasmáticas con una semivida de distribución de hasta 3 horas. El volumen de distribución en estado estacionario se encuentra en promedio entre 0.88 y 1.1 l/kg cuando se deriva de las mediciones de la concentración plasmática. Tanto la unión a proteínas como el volumen de distribución de desmetil-diazepam son similares a los del Diazepam. La unión intensa a proteínas limita el alcance de la absorción de Diazepam en el líquido cerebroespinal (LCR). Los niveles en LCR en el hombre después de dosis únicas y múltiples se aproximan mucho a la concentración de fármaco libre en plasma. Con dosis múltiples, desmetil-diazepam, pero no Diazepam, puede acumularse significativamente en el LCR. Diazepam tiene una absorción y equilibrio muy rápidos en el tejido cerebral, con concentraciones de equilibrio en el cerebro superiores a las del plasma. El curso temporal general de la ocupación del receptor fue consistente con el curso temporal de la suma de las concentraciones cerebrales de Diazepam más metabolitos. **Metabolismo:** Diazepam se metaboliza principalmente a metabolitos farmacológicamente activos como desmetildiazepam, una vía que representa el 50-60% de la depuración total de Diazepam; 3-hidroxiación (27% de la depuración total de Diazepam es lenta, dando lugar a niveles plasmáticos bajos de los productos de oxidación temazepam y oxazepam. Oxazepam y temazepam se conjugan aún más con glucurónido. Después de múltiples dosis de Diazepam, las relaciones de concentración plasmática de desmetil-diazepam/diazepam fueron 1.1 ± 0.2 , temazepam/diazepam 0.11 ± 0.05 , y oxazepam/diazepam 0.09 ± 0.03 . La oxidación del Diazepam está mediada por las isozimas del citocromo P450; la formación de desmetil-diazepam principalmente por CYP2C19 y CYP3A y 3-hidroxi-diazepam (temazepam) y oxazepam por CYP3A. Debido a que CYP2C19 es polimórfico, se pueden distinguir los metabolizadores extensos (ME) y los metabolizadores lentos (PM) del Diazepam. Las PM de Diazepam mostraron una depuración significativamente menor (12 vs 26 ml/min) y una semivida de eliminación más prolongada (88 vs 41 h) de Diazepam que los ME después de una sola dosis oral. Además, los PM tenían una depuración inferior, un AUC más alto y una semivida de eliminación más larga de desmetil-diazepam. Parece que hay diferencias intrínsecas en este polimorfismo. **Eliminación:** La disminución en el perfil concentración-tiempo en el plasma tras la administración oral es bifásico, con una fase de distribución inicial rápida y extensa seguida de una fase de eliminación terminal prolongada. Los valores típicos de vida media de eliminación están en el intervalo de 24-48 horas para Diazepam y de 40 hasta 100 horas para el metabolito activo desmetildiazepam. La depuración del Diazepam es de 20-40 ml/min.

Farmacocinética en poblaciones especiales: Población geriátrica: La fracción no unida de Diazepam se correlaciona positivamente con la edad y fue mayor en ancianos que en sujetos jóvenes. La edad disminuye la capacidad del hígado para la N-desmetilación y la 3-hidroxiación del Diazepam. Se produce una disminución dependiente de la edad de la depuración del fármaco no unido y es responsable del aumento de 2-4 veces observado en la semivida de eliminación en los ancianos, con un efecto más fuerte observado en los hombres que en las mujeres. Por lo tanto, el grado de acumulación de Diazepam farmacológicamente activo no unido en personas mayores durante la posología múltiple será mayor que en adultos más jóvenes. La eliminación del desmetil-diazepam es más lenta en los hombres ancianos, pero no en las mujeres. Los efectos farmacológicos de las benzodiazepinas parecen ser mayores en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes, incluso en concentraciones de benzodiazepinas plasmáticas similares, posiblemente debido a los cambios relacionados con la edad en las interacciones fármaco-receptor. Los mecanismos posteriores al receptor y la función del órgano. **Insuficiencia hepática:** La disposición de diazepam y desmetil-diazepam es alterada en la enfermedad hepática. En la hepatitis viral aguda, la semivida del Diazepam se incrementa en aproximadamente 2 veces, pero vuelve lentamente a la normalidad en la recuperación. Se observa un aumento más marcado (de 2 a 5 veces) en la semivida de eliminación en pacientes con cirrosis alcohólica. Estos cambios se deben principalmente a la alteración del metabolismo hepático; la distribución alterada debido a cambios en la unión de proteínas puede ser contributiva. La depuración reducida de Diazepam y desmetil-diazepam da lugar a su acumulación aumentada durante la dosificación a largo plazo. Esto a su vez se asocia con una mayor sedación. **Insuficiencia renal:** En la insuficiencia renal crónica, la eliminación de Diazepam, según lo indicado por la depuración del fármaco no unido, fue similar a la de voluntarios sanos; por lo tanto, las concentraciones en estado estacionario de Diazepam no unido a cualquier dosis diaria determinada, en promedio no deberían ser diferentes entre pacientes con insuficiencia renal e individuos sanos. Debido a los cambios en la unión a proteínas plasmáticas y la distribución tisular de Diazepam, su semivida de eliminación se redujo en la enfermedad renal desde (media \pm S.E.) 92 \pm 23 horas en el control hasta 37 \pm 7 horas en sujetos con insuficiencia renal. **Embarazo:** Diazepam y desmetil-diazepam cruzan 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. Puede tener lugar el aumento de los efectos farmacológicos después de la dosificación aguda. **Población pediátrica:** Durante el primer día de vida, las fracciones libres de Diazepam y desmetil-diazepam aumentaron bruscamente hasta el doble de los valores al nacer y, posteriormente, disminuyeron lentamente para alcanzar valores cercanos al control a la semana de edad. Estos cambios son paralelos a los de las concentraciones de ácidos grasos libres. Los recién nacidos y los bebés prematuros metabolizan el Diazepam más lentamente que los niños mayores y los adultos, lo que da lugar a una semivida prolongada (mucho pronunciada en los recién nacidos prematuros) a menos que exista exposición a agentes inductores antes o inmediatamente después del nacimiento. La capacidad del recién nacido para llevar a cabo procesos metabólicos implicados en la biotransformación de Diazepam, incluyendo la hidroxiación, la desmetilación y la conjugación de glucurónidos, sigue siendo limitada antes de los 5 meses de edad; después de este tiempo las enzimas hepáticas se desarrollan o incluso exceden la capacidad adulta. El Diazepam y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Las concentraciones de Diazepam en la leche son solo del 10% de las de la sangre materna. Normalizado para el peso corporal, aproximadamente el 5% de la dosis de la

madre llega al bebé. Después de múltiples administraciones de más de 10 mg de dosis diarias, las cantidades transferidas pueden ser lo suficientemente grandes como para mostrar los efectos en el bebé. (Ver Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia). **Propiedades Farmacodinámicas:** Mecanismo de acción: El Diazepam es un miembro del grupo de los tranquilizantes benzodiazepínicos que ejercen efectos ansiolíticos, sedantes, relajantes musculares, amnésicos y anticonvulsivos. Su acción se potencia mediante la generación de metabolitos activos (principalmente desmetildiazepam). 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 transmembranal postsináptico de iones cloruro. **Ifafonal®** está contraindicado en pacientes con: Historia conocida de hipersensibilidad a las benzodiazepinas o cualquiera de los excipientes. Insuficiencia respiratoria severa. Deterioro hepático grave ya que las benzodiazepinas pueden precipitar la encefalopatía hepática. Síndrome de apnea del sueño. Miastenia grave. Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento primario de trastornos psicóticos. Las benzodiazepinas no deberán utilizarse solas para tratar la depresión o ansiedad asociada con depresión, ya que se incrementa el riesgo de que ocurra un suicidio en dichos pacientes. **PRECAUCIONES GENERALES.** Uso concomitante de alcohol/depresores del SNC: Debe evitarse el uso concomitante de Ifafonal® con alcohol y/o depresores del SNC, ya que dicho empleo tiene el potencial de incrementar los efectos clínicos de **Ifafonal®**, que posiblemente incluyen un efecto sedante más severo que puede resultar en coma o muerte y depresión respiratoria y/o cardiovascular clínicamente relevante (ver Interacciones medicamentosas y de otro género). Historial médico de abuso de alcohol y drogas: **Ifafonal®** deberá emplearse con extrema precaución en pacientes con un historial de abuso de alcohol y drogas; y deberá evitarse en pacientes con dependencia a depresores del SNC, incluido el alcohol, excepto para el tratamiento de las reacciones agudas de abstinencia. Se recomienda una dosis menor en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido al riesgo de depresión respiratoria. Deberán utilizarse dosis menores para pacientes ancianos y debilitados. **Daño hepático:** Las benzodiazepinas pueden tener un papel contribuyente en la aparición de episodios de encefalopatía hepática en la insuficiencia hepática grave. Se debe tener especial precaución cuando se administre Ifafonal® a pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. **Manejo de maquinaria:** Los efectos sedantes, la amnesia, y la disminución de la concentración y la función muscular pueden afectar de manera adversa la habilidad para conducir y operar maquinaria. Antes de recibir **Ifafonal®** se debe advertir al paciente que no conduzca un vehículo ni opere una máquina hasta que esté completamente recuperado. El médico debe decidir cuándo se pueden reanudar estas actividades. Si la duración del sueño es insuficiente o se consume alcohol, la probabilidad de deterioro del estado de alerta puede aumentar. **Reacciones Psiquiátricas y "Paradojas":** Se sabe que ocurren reacciones paradójicas como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inapropiado y otros efectos adversos de comportamiento cuando se utilizan benzodiazepinas. Si esto ocurre, deberá suspenderse el uso del medicamento. Es más probable que estas reacciones ocurran en niños y ancianos. **Amnesia:** Deberá tenerse en mente que las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterograda. La amnesia anterograda puede ocurrir al utilizar dosis terapéuticas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado. **Tolerancia:** Podría desarrollarse cierta pérdida de respuesta a los efectos de las benzodiazepinas tras el uso repetido de **Ifafonal®** por un tiempo prolongado. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa (deficiencia de la lactasa o mala absorción glucosa-galactosa) no deben tomar este medicamento. **Uso geriátrico:** Se deben usar dosis más bajas para pacientes ancianos y debilitados. **Insuficiencia respiratoria:** Se recomienda una dosis más baja para pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, debido al riesgo de depresión respiratoria. **Dependencia:** El uso de benzodiazepinas y agentes similares a las mismas puede llevar al desarrollo de una dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; es también mayor en pacientes predispuestos con una historia de abuso de drogas o alcohol. El abuso ha sido reportado en personas adictas a varios fármacos. **Ifafonal®** debe usarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas. **Síndrome de Abstinencia:** Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la terminación abrupta del tratamiento estará acompañada de síntomas de abstinencia. Estos síntomas pueden constar de dolor de cabeza, diarrea, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves, podrían aparecer los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, falta de sensibilidad y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones. Cuando se usan benzodiazepinas, pueden aparecer síntomas de abstinencia al cambiar a una benzodiazepina con una vida media de eliminación considerablemente más corta. **Rebote de Ansiedad:** Un síndrome transitorio en el que los síntomas que condujeron al tratamiento con **Ifafonal®** recurren en forma agravada. Esto puede ocurrir al retirar el tratamiento. Podría ir acompañado de otras reacciones, incluyendo cambios de humor, ansiedad desordenada del sueño e inquietud. Como el riesgo de fenómenos de abstinencia y rebote de ansiedad es mayor tras la suspensión abrupta del tratamiento, se recomienda que la dosis disminuya de manera gradual. **RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.** Mujeres y hombres con potencial reproductivo: Si el producto se prescribe a una mujer en edad fértil, deberá indicárselo que contacte a su médico con respecto a la interrupción del producto si tiene la intención de convertirse o sospecha que está embarazada. No se ha establecido la seguridad del Diazepam para su uso durante el embarazo humano. Se ha sugerido que existe un riesgo aumentado de malformaciones congénitas asociado con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. La revisión de los eventos adversos reportados espontáneamente no muestra una incidencia mayor de la que cabría esperar en una población similar no tratada con benzodiazepinas. Las benzodiazepinas deberán evitarse durante el embarazo a menos que no exista alguna otra alternativa más segura. Antes de administrar **Ifafonal®** durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, deberán evaluarse los posibles riesgos para el feto contra el beneficio terapéutico esperado para la madre, como con cualquier otro medicamento. La administración continua de benzodiazepinas durante el embarazo puede conducir a hipotensión, función respiratoria disminuida e hipotermia en el recién nacido. Se han reportado ocasionalmente síntomas de abstinencia en recién nacidos con este tipo de medicamentos. Deberá tenerse especial cuidado cuando se utilice **Ifafonal®** durante el parto, ya que altas dosis unitarias pueden producir irregularidades en el ritmo cardíaco fetal, así como hipotonia, succión deficiente, hipotermia y depresión respiratoria moderada en el neonato. Con los recién nacidos, deberá recordarse que el sistema enzimático involucrado en la degradación del medicamento no está completamente desarrollado aún (especialmente en los prematuros). El Diazepam se transfiere a la leche materna, por lo cual no deberá administrarse **Ifafonal®** a las madres que se encuentren lactando. **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:** Los efectos no deseados reportados con más frecuencia incluyen: fatiga, somnolencia y debilidad muscular; generalmente relacionados con la dosis. Estos fenómenos ocurren predominantemente al principio de la terapia y usualmente desaparecen con la administración prolongada.

Trastornos del SNC	Con dosis terapéuticas puede presentarse ataxia, disartria, pronunciación entrecortada, cefalea, convulsiones, mareos, amnesia anterograda, siendo el riesgo mayor al aumentar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conducta inapropiada.
Trastornos psiquiátricos	Es sabido que con el empleo de benzodiazepinas pueden presentarse reacciones paradójicas tales como inquietud, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otros efectos conductuales adversos. Si esto ocurre, el tratamiento debe interrumpirse. Las probabilidades de ocurrencia son mayores en niños y ancianos. También puede presentarse estado confuso, adormecimiento afectivo, y alteraciones del humor, depresión, cambios en el libido. El uso crónico (aun con dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física. La interrupción de la terapia puede originar fenómenos de abstinencia o de rebote. Se ha reportado el abuso de las benzodiazepinas en adictos a varios fármacos.
Heridas, Envenenamiento y complicaciones del procedimiento	Se han notificado casos de caídas y fracturas en los usuarios de benzodiazepinas. El riesgo es mayor en aquellos que estén tomando sedantes concomitantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los ancianos.
Trastornos gastrointestinales	Náusea, boca seca o atalimia, constipación y otros trastornos gastrointestinales.
Trastornos oculares	Diplopía, visión borrosa
Investigaciones	Frecuencia cardíaca irregular, transaminasas elevadas en muy raros casos, aumento de la fosfatasa alcalina
Trastornos de los sistemas renal y urinario	Incontinencia, oliguria
Desórdenes del tejido cutáneo y subcutáneo	Reacciones cutáneas
Desórdenes óticos	Vértigo
Desórdenes cardíacos	Insuficiencia cardíaca, incluyendo paro cardíaco
Desórdenes respiratorios	Depresión respiratoria incluyendo paro respiratorio
Desórdenes hepatobiliares	Ictericia, en raras ocasiones

La Salud Mental... *es Vital*

Atención a clientes: 800-7199604 ó 800-7199605

www.ifaceltics.com.mx



ifa
CELTICS
un equipo por la vida

Salud Mental

Ifafonal® Diazepam

Efectividad total
y FUNCIONAL...



INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO. Interacciones farmacocinéticas: El metabolismo del diazepam y su principal metabolito, DMDZ, depende de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C19 del citocromo P450. Los moduladores de estas enzimas pueden conducir a cambios en la disposición y los efectos del diazepam. Se observan interacciones fuertes con compuestos que afectan a las dos vías metabólicas oxidativas del diazepam simultáneamente; los efectos moderados solo ocurren incluso con inhibidores potentes si afectan solo a una de las vías metabólicas del diazepam. Los inhibidores de CYP3A4 y CYP2C19 disminuyen la tasa metabólica y pueden conducir a concentraciones de diazepam y al metabolito desmetilo superiores a las normales y, en consecuencia, a una sedación aumentada/prolongada y efectos ansiolíticos. Dichos cambios pueden exacerbar los efectos del diazepam en pacientes con mayor sensibilidad, debido a su edad, función hepática reducida o tratamiento con otros medicamentos que alteran la oxidación. Los inductores de CYP3A4 y CYP2C19 pueden conducir a concentraciones inferiores a las esperadas y, por lo tanto, a una falta de eficacia deseada. **Efecto de otros fármacos en la farmacocinética de Diazepam:** **Inhibidores de enzimas:** El jugo de pomelo contiene fuertes inhibidores de CYP3A4. La exposición al Diazepam se incrementó fuertemente (AUC 3,2 veces, Cmax 1,5 veces) y el tiempo para alcanzar la concentración máxima se retrasó cuando se administró diazepam con jugo de toronja en lugar de agua. Los derivados de azol antimicóticos inhiben las vías CYP3A4 y CYP2C19 y conducen a una mayor exposición al Diazepam (relación AUC de Diazepam 2,5 y voriconazol 2,2) y semivida de eliminación prolongada de Diazepam (con fluconazol de 31 a 73 h, con voriconazol de 31 a 61 hr). La influencia de los antimicóticos sobre los niveles de Diazepam solo se observó a las 4 horas después de la administración y más. Itraconazol tiene un efecto más moderado sin una interacción clínicamente significativa con el Diazepam según lo determinado por las pruebas de rendimiento psicomotor. El inhibidor de la recaptación de serotonina fluvoxamina también es un inhibidor de las vías de degradación del diazepam y aumenta no solo la exposición al Diazepam en un 180% y prolonga su vida media de eliminación de 51 a 118 h, sino también una mayor exposición y tiempo para alcanzar el estado estacionario del metabolito desmetilo. La fluoxetina mostró un efecto más moderado sobre el AUC de Diazepam (aproximadamente 50% de aumento) y no afectó la respuesta psicomotora porque las concentraciones combinadas de Diazepam y desmetil-diazepam fueron similares con y sin fluoxetina. Los anticonceptivos hormonales combinados parecen reducir el aclaramiento (en un 67%) y prolongar la vida media de eliminación (en un 47%) del Diazepam. El deterioro psicomotor inducido por Diazepam en mujeres con anticonceptivos puede ser mayor durante la pausa menstrual de 7 días cuando se toma la preparación de la hormona que cuando se toma el anticonceptivo. Hay algunas pruebas limitadas de que las benzodiazepinas pueden aumentar la incidencia de hemorragia por disrupción en mujeres con anticonceptivos hormonales. No se observó una interacción de drogas que causara embarazo. El inhibidor de la bomba de protones omeprazol, un inhibidor de CYP2C19 y CYP3A4, se administra en una dosis de 20 mg o.d. aumentó el AUC de Diazepam en un 40% y la vida media en un 36%, a una dosis de 40 mg o.d. El omeprazol aumentó el AUC de Diazepam en un 122% y la vida media en un 130%. La eliminación del desmetil-diazepam también se redujo. El efecto del omeprazol solo se observó en metabolizadores extensos, pero no lentos de CYP2C19. Esomeprazol (pero no lansoprazol o pantoprazol) tiene el potencial de inhibir el metabolismo del Diazepam en un grado similar al omeprazol. La cimetiudina, antagonista del receptor H2 de histamina, un inhibidor de múltiples isoenzimas CYP que incluye CYP3A4 y CYP2C19, reduce el aclaramiento de Diazepam y de desmetil-diazepam en un 40 a 50%. El efecto no es diferente después de un día o después del tratamiento crónico con cimetiudina y resulta en una mayor exposición y una semivida de eliminación prolongada de Diazepam y su principal metabolito después de una dosis única y en concentraciones de estado estacionario más altas después de la administración múltiple de Diazepam. Se observó una sedación potenciada con la coadministración de cimetiudina. No se observó tal interacción farmacocinética con los antagonistas H2 ranitidina y famotidina. El disulfiram inhibe el metabolismo del Diazepam (disminución media del aclaramiento del 41%, aumento de la vida media del 37%) y probablemente del metabolismo adicional de los metabolitos activos del diazepam. Pueden resultar efectos sedantes mejorados. La terapia antifúngica puede cambiar la disposición del Diazepam. En presencia de isoniazida, la exposición media (AUC) y la semivida de Diazepam se incrementaron (en promedio 33-35%) con los mayores cambios observados en sujetos con fenotipo de aclaramiento lento. El diltiazem, un bloqueador de los canales de calcio, un sustrato para las mismas isoenzimas CYP como Diazepam y un inhibidor de CYP3A4, aumentó el AUC (aproximadamente 25%) y la vida media prolongada (en 43% en metabolizadores CYP2C19 extensos) de Diazepam con pocas diferencias entre los sujetos con diferentes fenotipos CYP2C19. En presencia de diltiazem, la exposición al desmetil-diazepam también tendió a aumentar. El metabolito primario de idelalisib es un fuerte inhibidor de CYP3A4 e incrementa las concentraciones séricas de Diazepam, por lo que puede ser necesario considerar la reducción de la dosis. Los psicoestimulantes modafinil y armodafinil inducen CYP3A4 e inhiben CYP2C19; pueden prolongar la eliminación del Diazepam y causar una sedación excesiva. **Inductores de enzimas:** La rifampicina induce muy potentemente al CYP3A4 y también tiene un efecto acelerador significativo en la vía del CYP2C19. Cuando se dosificaron a 600 mg al día durante 7 días, el aclaramiento de Diazepam se incrementó en 4,3 veces y el AUC disminuyó en -77%. También se observó una reducción significativa en la exposición a todos los metabolitos de Diazepam. Duplicar la dosis diaria de rifampicina no aumentó aún más su efecto. La carbamazepina es un inductor conocido de CYP3A4 y la eliminación acelerada (aumento del aclaramiento, semivida reducida) de Diazepam 3 veces al tiempo que aumenta las concentraciones de desmetil-diazepam. **Alimentos y antiácidos:** Los alimentos y los antiácidos pueden disminuir la velocidad, pero no disminuirán la absorción de Diazepam de la tableta; esto puede conducir a efectos atenuados después de una dosis única, pero no a concentraciones de estado estacionario durante el tratamiento con dosis múltiples. Las drogas procinéticas aumentan la tasa de absorción de Diazepam. La metoclopramida intravenosa pero no oral aumenta la tasa de absorción de Diazepam y aumenta la concentración máxima alcanzada después de la administración oral. Los narcóticos (morfina, petidina) disminuyen la tasa de absorción y disminuyen las concentraciones máximas de Diazepam administrado por vía oral. **Efecto del Diazepam en la farmacocinética de otras drogas:** No se ha encontrado que el Diazepam induzca o inhiba las enzimas metabolizadoras. Sin embargo, algunas interacciones con otras drogas ocurren donde el Diazepam es el precipitante. La terapia con fenitoína se asoció con concentraciones más altas y una mayor intoxicación con fenitoína cuando se combinó con Diazepam. Sin embargo, algunos autores no han encontrado interacción o incluso han disminuido las concentraciones plasmáticas de fenitoína cuando se coadministran con Diazepam. **Interacciones farmacodinámicas:** Debe evitarse el empleo de alcohol en pacientes que están recibiendo Diazepam (ver Precauciones generales). Pueden también ocurrir efectos secundarios intensificados tales como sedación y depresión cardio-respiratoria, cuando Diazepam es co-administrado con depresores de acción central incluso alcohol. Hay varios informes de hipotensión severa, depresión respiratoria o pérdida del conocimiento en pacientes bajo tratamiento combinado con clozapina y benzodiazepinas, incluido el Diazepam. Pueden esperarse efectos depresores del SNC aditivos cuando se combinan fenotiazinas y benzodiazepinas; se ha notificado sedación, depresión respiratoria u obstrucción de las vías respiratorias con el uso combinado de levopromazina y Diazepam. Los efectos aditivos de la olanzapina y Diazepam en la sedación y la hipotensión se producen en ausencia de una interacción farmacocinética. No se recomienda el uso parenteral concomitante. El Diazepam potencia los efectos opioides subjetivos de la metadona. Aumenta los efectos de la metadona en el diámetro de la pupila y la sedación y también causa un deterioro significativamente mayor en el tiempo de reacción en comparación con la metadona sola. No hay interacción farmacocinética entre los dos fármacos. Se ha observado una pérdida reversible del control de la enfermedad de Parkinson en algunos pacientes tratados con levodopa y Diazepam combinados. Esto podría ser causado por la disminución de los niveles de dopamina estriatal. Las xantinas teofilina y cafeína se oponen parcialmente a los efectos sedantes y posiblemente ansiolíticos del Diazepam mediante el bloqueo de los receptores de adenosina. El pretratamiento con Diazepam cambia la farmacodinamia y la farmacocinética de la ketamina

anestésica. Se inhibió la N-desmetilación de ketamina, lo que dio lugar a una semivida prolongada y un tiempo de sueño prolongado inducido por ketamina. En presencia de Diazepam, se requiere una concentración reducida de ketamina para lograr una anestesia adecuada. **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO.** No se tiene información. **PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD.** El potencial carcinogénico de Diazepam oral ha sido estudiado en muchas especies de roedores. En ratones machos ocurrió un incremento en la incidencia de tumores hepatocelulares. No se observó un incremento significativo en la incidencia de tumores en ratones, ratas, hámsters o gerbos hembras. Varios estudios han proporcionado evidencia débil de un potencial mutagénico a altas concentraciones que se encuentran muy por arriba de la dosis terapéutica en humanos. Después de la administración de la dosis oral de 100 mg/kg/día antes y durante la gestación y lactancia los estudios reproductivos en ratas mostraron disminución en el número de embarazos y en el número de crías sobrevivientes. Se encontró que Diazepam es teratogénico en ratones a niveles de dosis de 45-50 mg/kg, 100 mg/kg y 140 mg/kg, así como en hámsters a 280 mg/kg. En cambio, el fármaco mostró no ser teratogénico a 80 y 300 mg/kg/día en ratas y a 20 y 50 mg/kg/día en conejos. **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.** Vía de administración: Oral. **Dosis Estándar:** Para un efecto óptimo, la dosis deberá ser cuidadosamente individualizada. El tratamiento deberá comenzar en la dosis más baja efectiva apropiada para la condición en particular. **Dosis usual en adultos para la administración oral: Dosis inicial:** 5-10 mg. Dependiendo de la gravedad de los síntomas, la dosis común es de 5-20 mg al día. La dosis máxima unitaria oral para adultos no deberá exceder los 10 mg en condiciones normales. **Duración del tratamiento:** El tratamiento deberá ser tan corto como sea posible. El paciente deberá ser re-evaluado con regularidad y deberá determinarse la necesidad de un tratamiento continuo, especialmente si el paciente ya no tiene los síntomas. No deberá exceder los 2-3 meses, incluyendo el período de reducción paulatina. No deberá ocurrir una extensión más allá de este período sin reevaluar la situación. Podría ser útil informar al paciente al principio del tratamiento que éste tendrá una duración limitada y explicarle precisamente cómo se disminuirá progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente esté al tanto de la posibilidad de fenómenos de rebote, para minimizar la ansiedad sobre los síntomas que pudieran aparecer durante la abstinencia. Existe evidencia de que, en el caso de las benzodiazepinas de corta acción, el fenómeno de abstinencia se puede manifestar dentro del intervalo de la dosis terapéutica, especialmente cuando dicha dosis es alta. Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción prolongada como el Diazepam, es importante dar aviso de que no se debe cambiar a una benzodiazepina de corta acción pues podrían aparecer síntomas de abstinencia. **Instrucciones Especiales de Administración:** La tableta puede dividirse en mitades iguales para facilitar la dosificación. **Dosis para pacientes ancianos:** La dosis más baja posible debe usarse en pacientes ancianos (ver Uso en poblaciones especiales). Estos pacientes deberán ser monitoreados regularmente al principio del tratamiento para minimizar la dosis y/o la frecuencia de administración para prevenir la sobredosis por acumulación. **Dosis para niños:** 0.1-0.3 mg/kg de peso corporal al día. No se deberán administrar benzodiazepinas a niños sin una cuidadosa valoración de la indicación; la duración del tratamiento deberá mantenerse en un mínimo. **Insuficiencia Hepática:** Los pacientes con insuficiencia hepática severa no deben tratarse con Ifafonal® (ver Contraindicaciones). En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe administrar la dosis más baja posible. **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL. Síntomas:** Las benzodiazepinas comúnmente producen somnolencia, ataxia, disartria y nistagmus. La sobredosis de Ifafonal® rara vez representa una amenaza para la vida si el fármaco se administra solo, sin embargo, puede provocar arreflexia, apnea, hipotensión, depresión cardio-respiratoria y coma. Si ocurre coma, usualmente éste dura pocas horas, pero puede ser más prolongado y cíclico, particularmente en pacientes ancianos. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedades respiratorias. Las benzodiazepinas incrementan los efectos de otros depresores del SNC, incluyendo el alcohol. **Tratamiento:** Monitorear los signos vitales del paciente e implementar medidas de soporte de acuerdo con el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes que necesitan tratamiento sintomático por efectos cardio-respiratorios o efectos del SNC. La absorción posterior debe ser prevenida usando un método adecuado p. ej. tratamiento dentro de 1 a 2 horas con carbón activado. Para pacientes inconscientes es obligatoria la protección de vías aéreas si se utiliza carbón activado. En el caso de una ingestión mezclada se debe considerar el lavado gástrico, sin embargo, no como una medida rutinaria. Si la depresión del SNC es severa, considerar el uso de flumazenil, un antagonista de la benzodiazepina. Solo debe ser administrado bajo condiciones de monitoreo cercano. Tiene una vida media corta (alrededor de una hora), por lo tanto, a los pacientes que se les administra flumazenil requieren monitoreo después de que los efectos desaparecen. Flumazenil debe emplearse con extrema precaución con fármacos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej. antidepresivos tricíclicos). Para mayor información sobre el correcto uso de este medicamento, referirse a la información para prescribir de flumazenil. **PRESENTACIONES:** 1 Caja con 20, 60 o 90 tabletas de 10 mg e instructivo anexo. **RECOMENDACIONES PARA ALMACENAMIENTO.** Conservarse a no más de 30°C, conservé la caja bien cerrada. **LEYENDAS DE PROTECCIÓN.** Literatura exclusiva para médicos. Léase instructivo anexo. No se deje al alcance de los niños. No se administre en el embarazo y la lactancia. Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia. Su uso prolongado aun a dosis terapéuticas puede causar dependencia. Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@ifa.com.mx y farmacovigilancia@cofepris.gob.mx. **INVESTIGACION FARMACEUTICA S.A. DE C.V.** Calle 13 Este No. 5, CIVAC, C.P. 62578, Jiutepec, Morelos, México. Reg. No. 75015 SSA II.

PRESENTACIÓN:

10 mg caja con 20 tabletas ranuradas



La Salud Mental... *es Vital*

Atención a clientes: 800-7199604 ó 800-7199605

www.ifaceltics.com.mx



Salud Mental