

PROYECTO DE PROSPECTO

VALTOCO®
DIAZEPAM
SPRAY NASAL

Venta Bajo Receta Archivada - Psicotrópicos Lista IV

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

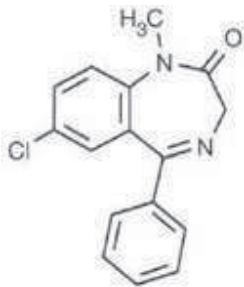
Componente	Concentración de la solución por 100 µl del volumen del spray		
	5 mg/ 100 µl	7,5 mg/ 100 µl	10 mg/ 100 µl
Vitamina E	56,47 mg	56,47 mg	56,47 mg
Alcohol bencílico	10,50 mg	10,50 mg	10,50 mg
Diazepam	5,00 mg	7,50 mg	10,00 mg
Intravail A3 (N-dodecil beta D maltosida)	0,25 mg	0,25 mg	0,25 mg
Etanol deshidratado	c.s.p. 100 µl	c.s.p. 100 µl	c.s.p. 100 µl

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la benzodiacepina

Código ATC: N05B A01

Diazepam, el principio activo del spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM, es un anticonvulsivo de benzodiacepina con el nombre químico 7-cloro-1,3-dihidro-1-metilo-5-fenil-2H-1,4-benzodiacepina-2-uno. La fórmula estructural es la siguiente:



Los principios inactivos en el spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM incluyen alcohol bencílico (10,5 mg por 0,1 mL), alcohol deshidratado, n-dodecil beta-D-maltosido y vitamina E. El spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM es un líquido transparente ámbar pálido.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

INDICACIONES

VALTOCO®/DIAZEPAM está indicado para el tratamiento agudo de episodios estereotípicos, intermitentes de actividad convulsiva frecuente (ej: grupos de convulsiones, convulsiones agudas repetitivas) que son distintas del patrón de convulsiones habitual, en pacientes con epilepsia desde los 2 años de edad en adelante.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción exacto del diazepam no se comprende en su totalidad, pero se cree que incluye la potenciación de la neurotransmisión GABAérgica resultante de la unión del sitio benzodiazepínico del receptor GABA-A.

Efectos farmacodinámicos

Los efectos del diazepam en el SNC dependen de la dosis administrada, la vía de administración y la presencia o ausencia de otras medicaciones.

Farmacocinética

Absorción

La información farmacocinética de VALTOCO®/DIAZEPAM luego de la administración por vía nasal fue obtenida de estudios realizados en individuos adultos sanos, así como pacientes adultos y pediátricos con epilepsia de 2 años de edad o más.

En un ensayo farmacocinético en individuos adultos sanos, las concentraciones más altas de diazepam en plasma luego de la administración por vía nasal de VALTOCO®/DIAZEPAM fueron alcanzadas en 1,5 horas. El volumen estimado de distribución de diazepam en estado estacionario es 0,8 a 1,0 L/kg. La biodisponibilidad absoluta de VALTOCO®/DIAZEPAM en relación con el diazepam intravenoso fue 97%. Se descubrió que la eliminación promedio de vida media de diazepam luego de la administración de una dosis de 10 mg de VALTOCO®/DIAZEPAM era 49,2 horas. En otro estudio farmacocinético en individuos adultos sanos, las exposiciones en plasma al diazepam (C_{max} y AUC) aumentaron de manera aproximadamente proporcional a las dosis de 5 mg a 20 mg.

En un estudio de biodisponibilidad relativa en individuos adultos sanos, la exposición al diazepam (C_{max} y AUC) fue evaluada luego de la administración de 15 y 20 mg de spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM y gel rectal de diazepam gel. Los parámetros farmacocinéticos de diazepam PK fueron 2 a 4 veces menos variables para VALTOCO®/DIAZEPAM y dentro del rango de aquellos observados con el gel rectal de diazepam.

En un estudio farmacocinético en pacientes con epilepsia, los parámetros farmacocinéticos fueron similares entre los estados con convulsión y sin convulsión.

Distribución

Tanto el diazepam como su principal metabolito activo, desmetildiazepam, se unen de forma considerable a las proteínas del plasma (95-98%).

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Metabolismo y eliminación

Los estudios in vitro que utilizan preparaciones del hígado humano sugieren que las principales isozimas que participan en el metabolismo oxidativo inicial del diazepam son CYP2C19 y CYP3A4. Se ha informado en la literatura que el diazepam es ampliamente metabolizado a un metabolito activo principal, desmetildiazepam, y dos metabolitos activos menores, 3- hidroxidiazepam (temazepam) y 3- hidrox-N-diazepam (oxazepam), en plasma. A dosis terapéuticas, se encuentra desmetildiazepam en plasma en concentraciones equivalentes a las del diazepam, mientras que el oxazepam y el temazepam no suelen ser detectables. El metabolismo del diazepam es principalmente hepático e involucra demetilación (implica principalmente CYP2C19 y CYP3A4) y 3-hidroxilación (implica principalmente CYP3A4), seguida por glucuronidación. La marcada variabilidad entre individuos en la eliminación del diazepam informada en la literatura probablemente se deba a la variabilidad del CYP2C19 (con un reconocido polimorfismo genético; aproximadamente 3-5% de las personas caucásicas tiene actividad escasa o nula y son “metabolizadores pobres”) y CYP3A4. No se demostró inhibición en presencia de inhibidores selectivos para CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2, lo cual indica que estas enzimas no participan de manera significativa en el metabolismo del diazepam.

Poblaciones específicas

Pacientes geriátricos

Un ensayo de dosis única con administración intravenosa de diazepam (0,1 mg/kg) indica que la eliminación de vida media del diazepam aumenta de forma lineal con la edad, desde 15 horas a los 18 años (adultos jóvenes sanos), hasta aproximadamente 100 horas a los 95 años (adultos mayores sanos) con la correspondiente caída de la eliminación del diazepam libre [ver Uso en poblaciones específicas].

Pacientes pediátricos

La revisión de la literatura indica que, luego de la administración intravenosa (0,33 mg/kg), el diazepam tiene una vida media en pacientes pediátricos de 6-12 años de edad de aproximadamente 15-21 horas.

Basándose en estudios de simulación, en pacientes pediátricos de 2 a 5 años, la mediana de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) y la mediana del área bajo la curva de concentración plasmática (AUC_{0-t}) del diazepam tras una administración única de VALTOCO®/DIAZEPAM son aproximadamente 2 veces mayores que en adultos. En pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad, la mediana de C_{máx} y la mediana de AUC_{0-t} del diazepam después de una administración única de VALTOCO®/DIAZEPAM son aproximadamente 1,4 veces mayores que en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética del diazepam no fue estudiada en individuos con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se realizaron estudios farmacocinéticos con VALTOCO®/DIAZEPAM en individuos con insuficiencia hepática. La revisión de la literatura indica que, luego de la administración de 0,1 a 0,15 mg/kg de diazepam de manera intravenosa, la vida media del diazepam se prolongó entre dos y cinco veces en individuos con cirrosis alcohólica (n=24) comparado con individuos control de la misma edad (n=37) con la correspondiente caída de la eliminación a la mitad. Sin embargo, el grado exacto de la insuficiencia hepática en estos individuos no fue caracterizado en esta literatura.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Efecto del género, raza y consumo de cigarrillos

No se realizaron estudios farmacocinéticos específicos para evaluar el efecto del género, raza y

consumo de cigarrillos en la farmacocinética del diazepam. No obstante, el análisis de covariables en una población de pacientes tratados luego de la administración del gel rectal de diazepam indicó que ni el género ni el consumo de cigarrillos tuvo efecto alguno en la farmacocinética del diazepam.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de fertilidad

Carcinogénesis

El potencial cancerígeno del diazepam administrado por vía intranasal no fue evaluado. En estudios en los que se administró diazepam por vía oral en la dieta a ratones y ratas a dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 10 y 20 veces, respectivamente, la dosis recomendada en humanos [MRHD=0,6 mg/kg/día] en base mg/m²) durante 80 y 104 semanas, respectivamente, se observó una mayor incidencia de tumores en el hígado en los machos de ambas especies.

Mutagénesis

La información disponible en la actualidad es inadecuada para determinar el potencial mutagénico del diazepam.

Deficiencia de fertilidad

Los ensayos de reproducción con diazepam administrado de manera oral en ratas demostraron una disminución en el número de embarazos y en el número de descendencia sobreviviente luego de la administración de una dosis oral de 100 mg/kg/día (aproximadamente 27 veces la MRHD en base mg/m²) antes y durante el apareamiento y durante la gestación y la lactancia. No se notaron efectos adversos en la fertilidad o la viabilidad de la descendencia a una dosis de 80 mg/kg/día (aproximadamente 22 veces la MRHD en base mg/m²).

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de VALTOCO®/DIAZEPAM se basa en la biodisponibilidad relativa del spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM en comparación con el gel rectal de diazepam en adultos sanos [ver Propiedades Farmacológicas].

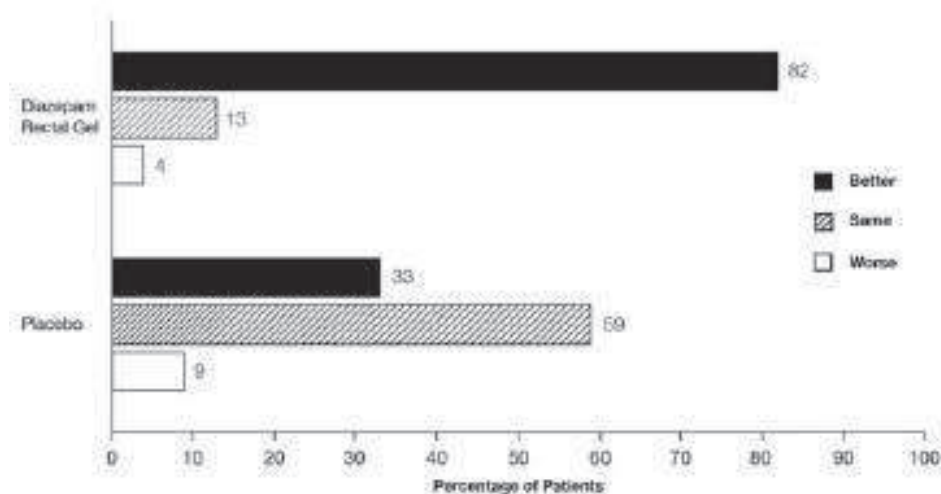
La efectividad del gel rectal de diazepam fue establecida en dos estudios clínicos adecuados y bien controlados en niños y adultos que exhibían patrones de convulsiones.

Un ensayo aleatorio de doble ciego comparó las dosis secuenciales de gel rectal de diazepam y un placebo en 91 pacientes (47 niños y 44 adultos) que exhibían el perfil de convulsiones adecuado. La primera dosis fue administrada al inicio de un episodio identificado. Los niños recibieron la dosis nuevamente cuatro horas después de la primera dosis y fueron observados durante 12 horas. Los adultos recibieron la dosis cuatro y 12 horas después de la primera dosis y fueron observados durante un total de 24 horas. Los resultados primarios de este ensayo fueron la frecuencia de las convulsiones durante el período de observación y una evaluación global que tuvo en cuenta la severidad y la naturaleza de las convulsiones, así como su frecuencia.

La frecuencia promedio de convulsiones para el grupo tratado con gel rectal de diazepam fue cero convulsiones por hora, comparado con una frecuencia promedio de convulsiones de 0,3 convulsiones por hora para el grupo de placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$). Las tres categorías de la evaluación global (frecuencia de las convulsiones, severidad de las convulsiones y “general”) también fueron estadísticamente significativas a favor del gel rectal de diazepam ($p < 0,0001$). El siguiente histograma muestra los resultados de la categoría “general” de la evaluación global.

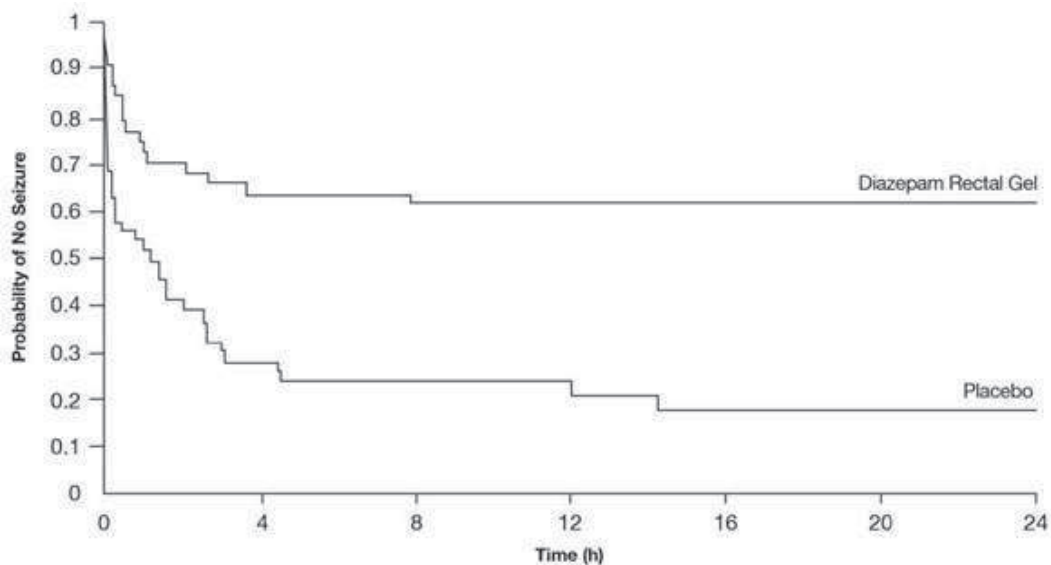
RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Figura 1: Evaluación global general del cuidador acerca de la eficacia del gel rectal de diazepam



En el caso de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam, el tiempo hasta la siguiente convulsión fue prolongado comparado con el placebo ($p = 0,0002$), tal como se muestra en el siguiente gráfico.

Figura 2: Análisis de supervivencia Kaplan Meier del tiempo hasta la siguiente convulsión – Primer ensayo

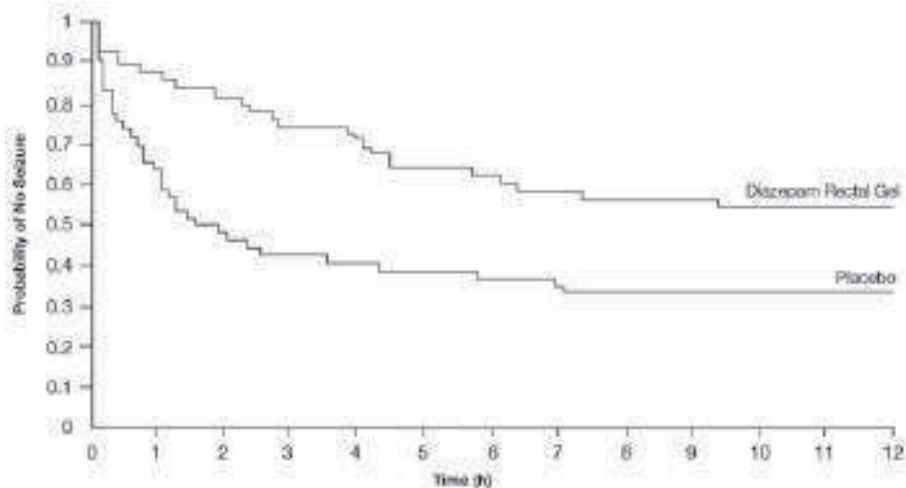


Por otra parte, el 62% de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam no sufrieron convulsiones durante el período de observación, comparado con el 20% de los pacientes que recibieron el placebo. El análisis de la respuesta por género y edad no reveló diferencias sustanciales en ninguno de estos subgrupos. El análisis de la respuesta por raza fue considerado poco fiable debido al pequeño porcentaje de personas no caucásicas.

Un segundo ensayo de doble ciego comparó las dosis únicas de gel rectal de diazepam y placebo en 114 pacientes (53 niños y 61 adultos). La dosis fue administrada al inicio del episodio identificado y los pacientes fueron observados durante un total de 12 horas. El resultado primario de este ensayo fue la frecuencia de las convulsiones. La frecuencia promedio en el caso del grupo tratado con el gel rectal de diazepam fue de cero convulsiones durante 12 horas, comparado con la frecuencia promedio de

convulsiones de 2,0 convulsiones durante 12 horas en el caso del grupo de placebo, una diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0,03$). En el caso de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam, el tiempo hasta la siguiente convulsión fue prolongado en comparación con el placebo ($p = 0,0072$), como se muestra en la Figura 3.

Figura 3: Análisis de supervivencia Kaplan Meier del tiempo hasta la siguiente convulsión – Segundo ensayo



Asimismo, el 55% de los pacientes tratados con el gel rectal de diazepam no sufrieron convulsiones durante el período de observación, comparado con el 34% de los pacientes que recibieron el placebo. En general, los cuidadores consideraron que el gel rectal de diazepam era más efectivo que el placebo ($p = 0,018$), de acuerdo con una escala análoga visual de 10 centímetros. Además, los investigadores también evaluaron la efectividad del gel rectal de diazepam y consideraron que el gel rectal de diazepam era más efectivo que el placebo ($p < 0,001$).

Un análisis de respuesta por género reveló una diferencia estadísticamente significativa en este ensayo entre los tratamientos en las mujeres, pero no en los hombres, y la diferencia entre los dos géneros en respuesta a los tratamientos logró una relevancia estadística marginal. El análisis de respuesta por raza fue considerado poco confiable debido al porcentaje pequeño de personas no caucásicas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones previas a la dosificación

Antes del tratamiento, los profesionales de la salud deben dar instrucciones a la persona que administrará VALTOCO®/DIAZEPAM para identificar los brotes convulsivos y utilizar el producto de manera adecuada [ver *Instrucciones importantes sobre la administración*].

Información sobre dosificación

La dosis recomendada del spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM es 0,2 mg/kg o 0,3 mg/kg, 0,5mg/kg según la edad y el peso del paciente. Las recomendaciones específicas se encuentran en la tabla 1.

La siguiente tabla presenta rangos aceptables de peso para cada categoría de edad y dosis, de manera tal que los pacientes reciban entre el 90% y 180% de la dosis recomendada calculada.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Tabla 1: Dosis recomendadas para pacientes adultos y pediátricos de dos años de edad o más.

Página 10 de 18

Dosis según la edad y el peso				Administración	
2 a 5 años Mayor de edad (0,5 mg/kg)	6 a 11 años de edad (0,3 mg/kg)	12 años de edad y más (0,2 mg/kg)	Dosis (mg)	Cantidad de dispositivos de spray nasal	Cantidad de Sprays
Peso (kg)	Peso (kg)	Peso (kg)			
6 a 11	10 a 18	14 a 27	5	Un dispositivo de 5 mg	Un spray en un orificio nasal
12 a 22	19 a 37	28 a 50	10	Un dispositivo de 10 mg	Un spray en un orificio nasal
23 a 33	38 a 55	51 a 75	15	Dos dispositivos de 7,5 mg	Un spray en cada orificio nasal
-	56 a 74	76 y más	20	Dos dispositivos de 10 mg	Un spray en cada orificio nasal

Segunda dosis (en caso de ser necesario): Una segunda dosis, cuando corresponda, puede administrarse después de al menos 4 horas luego de la dosis inicial. En caso de administrar la segunda dosis, use un nuevo blíster de VALTOCO®/DIAZEPAM.

Dosificación máxima y frecuencia del tratamiento: no utilizar más de dos dosis de VALTOCO®/DIAZEPAM para tratar un único episodio.

Se recomienda utilizar VALTOCO®/DIAZEPAM para el tratamiento de no más de un episodio cada cinco días y no más de cinco episodios por mes.

Instrucciones importantes sobre la administración

VALTOCO®/DIAZEPAM es sólo para uso intranasal.

No se requiere ensamblar el dispositivo. VALTOCO®/DIAZEPAM es un dispositivo de spray nasal listo para usar. El spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM suministra la totalidad del contenido tras su activación. No preparar ni intentar usar para más de una administración por dispositivo.

Se debe aconsejar a los pacientes y cuidadores que lean atentamente el Prospecto de Información al Paciente a fin de obtener las instrucciones completas sobre la administración adecuada de VALTOCO®/DIAZEPAM.

FORMAS Y CONCENTRACIÓN DE DOSIFICACIÓN

VALTOCO®/DIAZEPAM está disponible en dosis de 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg. Cada dispositivo del spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM contiene 0,1 mL de solución.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a diazepam
- Glaucoma de ángulo cerrado (ver Advertencias y Precauciones)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ADVERTENCIA: RIESGOS DEL USO CONCOMITANTE CON OPIOIDES; ABUSO, MAL USO Y ADICCIÓN; y REACCIONES DE DEPENDENCIA Y RETIRO

- El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Reserve la prescripción concomitante de estos medicamentos para pacientes para quienes las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas. Limite las dosis y duraciones al mínimo requerido. Siga a los pacientes en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación.
- El uso de benzodiazepinas, incluido VALTOCO®/DIAZEPAM, expone a los usuarios a riesgos de abuso, mal uso y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, lo que se asocia con una mayor frecuencia de eventos adversos graves. Antes de recetar VALTOCO®(DIAZEPAM) y durante todo el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente.
- El uso continuado de benzodiazepinas puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. Los riesgos de dependencia y abstinencia aumentan con una mayor duración del tratamiento y una dosis diaria más alta. Aunque VALTOCO®/DIAZEPAM está indicado solo para uso intermitente, si se usa con más frecuencia de la recomendada, la interrupción abrupta o la reducción rápida de la dosis de VALTOCO®/DIAZEPAM pueden precipitar reacciones de abstinencia aguda, que pueden ser potencialmente mortales. Para los pacientes que usan VALTOCO®/DIAZEPAM con más frecuencia de lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una reducción gradual para suspender VALTOCO®/DIAZEPAM.

Riesgo de uso concomitante con opioides

El uso concomitante de las benzodiazepinas, entre ellas VALTOCO®/DIAZEPAM, y los opioides puede causar sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte [ver Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción]. Debido a esos riesgos, reservar la prescripción concomitante de benzodiazepinas y opioides para los casos en los que otras opciones de tratamiento resultan inadecuadas para los pacientes.

Los estudios observacionales demostraron que el uso concomitante de analgésicos opioides y benzodiazepinas incrementa el riesgo de la mortalidad relacionada con el uso de fármacos en comparación con el uso de opioides solos. Si se decide recetar VALTOCO®/DIAZEPAM de forma concomitante con opioides, recetar las dosificaciones efectivas más bajas y las duraciones mínimas de uso concomitante, y hacer un seguimiento cercano de los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Asesorar a los pacientes y cuidadores acerca de los riesgos de depresión respiratoria y sedación cuando se utiliza VALTOCO®/DIAZEPAM con opioides.

Abuso, mal uso y adicción

El uso de benzodiazepinas, incluido VALTOCO®/DIAZEPAM, expone a los usuarios a los riesgos de abuso, mal uso y adicción, que pueden provocar una sobredosis o la muerte. El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implican el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y / o

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte [consulte Dependencia y Abuso de Fármacos]. Antes de recetar VALTOCO®/DIAZEPAM y durante todo el tratamiento, evalúe el riesgo de abuso, uso indebido y adicción de cada paciente. El uso de VALTOCO®/DIAZEPAM, en particular en pacientes con riesgo elevado, requiere asesoramiento sobre los riesgos y el uso adecuado de VALTOCO®/DIAZEPAM junto con la vigilancia de los signos y síntomas de abuso, mal uso y adicción. No exceda la frecuencia de dosificación recomendada; evitar o minimizar el uso concomitante de depresores del SNC y otras sustancias asociadas con el abuso, mal uso y adicción (por ejemplo, analgésicos opioides, estimulantes); y asesorar a los pacientes sobre la correcta eliminación del medicamento no utilizado. Si se sospecha un trastorno por uso de sustancias, evaluar al paciente e instituir (o derivarlo para) un tratamiento temprano, según corresponda.

Reacciones de dependencia y abstinencia después del uso de VALTOCO®/DIAZEPAM con más frecuencia de lo recomendado

Para los pacientes que usan VALTOCO®/DIAZEPAM con más frecuencia de lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, use una disminución gradual para suspenderlo (se debe usar un plan específico para el paciente para disminuir la dosis).

Los pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas por abstinencia después de la interrupción de las benzodiacepinas o la reducción rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas y aquellos que han tenido períodos de uso más largos.

Reacciones agudas de abstinencia

El uso continuado de benzodiacepinas puede provocar una dependencia física clínicamente significativa. Aunque VALTOCO®/DIAZEPAM está indicado solo para uso intermitente [consulte Indicaciones y Posología y administración], si se usa con más frecuencia de lo recomendado, interrupción abrupta o reducción rápida de la dosis de VALTOCO®/DIAZEPAM, o administración de flumazenil (un antagonista de las benzodiacepinas) puede precipitar reacciones agudas de abstinencia, que pueden poner en peligro la vida (p. ej., convulsiones) [consulte Dependencia y Abuso de Fármacos].

Síndrome de abstinencia prolongada

En algunos casos, los usuarios de benzodiacepinas han desarrollado un síndrome de abstinencia prolongado con síntomas de abstinencia que duran de semanas a más de 12 meses [consulte Dependencia y Abuso de Fármacos].

Depresión del SNC

Las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®/DIAZEPAM, pueden producir depresión del SNC. Advertir a los pacientes que no realicen actividades peligrosas que requieran agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria, conducir un vehículo o andar en bicicleta) hasta que los efectos del fármaco, por ejemplo, sopor, hayan disminuido y en la medida que su condición médica lo permita. Si bien VALTOCO®/DIAZEPAM está indicado sólo para uso intermitente, quien lo recete debe considerar el potencial de los efectos sinérgicos de los depresores del SNC cuando se los utiliza simultáneamente con alcohol u otros depresores del SNC y se deben dar las recomendaciones adecuadas al paciente y/o cuidador.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Conducta e ideación suicidas

Los fármacos antiepilépticos (FAE), entre ellos VALTOCO®/DIAZEPAM, incrementan el riesgo de conducta o pensamientos suicidas en los pacientes que toman esos fármacos por alguna indicación. Los pacientes tratados con algún FAE por alguna indicación deben ser controlados ante la aparición o el empeoramiento de depresión, conducta o pensamientos suicidas y/o cambios anormales en el humor o la conducta.

Los análisis combinados de 199 ensayos clínicos controlados por placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 FAE distintos demostraron que los pacientes aleatorios de uno de los FAE presentaron aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado 1,8, 95% IC:1,2, 2,7) de tener conducta o pensamientos suicidas en comparación con los pacientes aleatorios de placebo. En estos ensayos, con una duración media de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de la conducta o ideación suicidas entre 27.863 pacientes tratados con FAE fue 0,43%, comparado con 0,24% entre 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un incremento de aproximadamente un caso de conducta o pensamientos suicidas por cada 530 pacientes tratados. Hubo cuatro suicidios entre los pacientes que recibieron terapia con fármacos en los ensayos y ninguno entre los pacientes que recibieron placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión acerca del efecto del fármaco en los suicidios.

Se observó el mayor riesgo de conducta o pensamientos suicidas con los FAE apenas una semana tras el comienzo del tratamiento con FAE y continuó durante el tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de conducta o pensamientos suicidas después de las 24 semanas. En general, el riesgo de conducta o pensamientos suicidas fue constante entre los fármacos en la información analizada. El hallazgo de un mayor riesgo con FAE de distintos mecanismos de acción y en un rango de indicaciones sugiere que el riesgo aplica a todos los FAE utilizados con alguna indicación. El riesgo no varió de manera sustancial por edad (5-100 años) en los ensayos clínicos analizados. La tabla 2 muestra los riesgos absolutos y relativos por indicación para todos los FAE evaluados.

Tabla 2: Riesgos por indicación de los fármacos antiepilépticos en el análisis combinado

Indicación	Pacientes con placebo con eventos/1000 pacientes	Pacientes con fármaco con eventos por 1000 pacientes	Riesgo relativo: incidencia de eventos con fármaco en pacientes con fármaco /incidencia en pacientes con placebo	Diferencia de riesgo: pacientes con fármaco adicionales con eventos por 1000 pacientes
Epilepsia	1,0	3,4	3,5	2,4
Psiquiátrica	5,7	8,5	1,5	2,9
Otra	1,0	1,8	1,9	0,9
Total	2,4	4,3	1,8	1,9

El riesgo relativo de conducta o pensamientos suicidas fue mayor en los ensayos clínicos de la epilepsia que en los ensayos clínicos de las condiciones psiquiátricas u otras condiciones, pero las diferencias en el riesgo absoluto fueron similares para la epilepsia y las indicaciones psiquiátricas.

Cualquier persona que considere recetar VALTOCO®/DIAZEPAM o cualquier otro FAE debe lograr un equilibrio entre el riesgo de conducta o pensamientos suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se recetan los FAE están en sí mismas

asociadas con la morbilidad y la mortalidad y con un mayor riesgo de conducta y pensamientos suicidas. En caso de surgir una conducta o pensamientos suicidas durante el tratamiento, quien receta los fármacos necesita tener en cuenta si la aparición de estos síntomas en cualquier paciente puede estar vinculada a la enfermedad tratada.

Glaucoma

Las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®/DIAZEPAM, pueden incrementar la presión intraocular en los pacientes con glaucoma. Se puede utilizar VALTOCO®/DIAZEPAM en pacientes con glaucoma de ángulo abierto solamente si están recibiendo una terapia adecuada. El uso de VALTOCO®/DIAZEPAM está contraindicado en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho.

Sedación neonatal y síndrome de abstinencia

El uso de VALTOCO®/DIAZEPAM al final del embarazo puede producir sedación (depresión respiratoria, letargo, hipotonía) y/o síntomas de abstinencia (hiperreflexia, irritabilidad, inquietud, temblores, llanto inconsolable y dificultades para alimentarse) en el neonato [ver Poblaciones específicas]. Controlar a los neonatos expuestos a VALTOCO®/DIAZEPAM durante el embarazo o el trabajo de parto para detectar signos de sedación y controlar a los neonatos expuestos a VALTOCO®/DIAZEPAM durante el embarazo para detectar signos de abstinencia; tratar a dichos neonatos según corresponda.

Riesgo de reacciones adversas severas en niños debido al conservante de alcohol bencílico

El uso de VALTOCO®/DIAZEPAM no está aprobado para neonatos o lactantes. Se pueden producir reacciones adversas severas y fatales, incluido el “síndrome de jadeo”, en neonatos y niños con bajo peso al nacer que reciben tratamiento con fármacos conservados con alcohol bencílico, entre ellos VALTOCO®/DIAZEPAM. El “síndrome de jadeo” se caracteriza por la depresión del sistema nervioso central, la acidosis metabólica y jadeos. No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que pueden ocurrir reacciones adversas severas (VALTOCO®/DIAZEPAM contiene 10,5 mg de alcohol bencílico por 0,1 mL) [ver Uso en poblaciones específicas]

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Efecto del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides

El uso concomitante de benzodiacepinas y opioides aumenta el riesgo de depresión respiratoria debido a las acciones en distintos sitios de receptores en el SNC que controlan la respiración. Las benzodiacepinas interactúan en sitios GABA-A, y los opioides interactúan principalmente en los receptores mu. Cuando se combinan las benzodiacepinas y los opioides, existe la posibilidad de que las benzodiacepinas empeoren de forma significativa la depresión respiratoria relacionada con los opioides [ver Precauciones y advertencias]. Limitar la dosificación y la duración del uso concomitante de benzodiacepinas y opioides y hacer un seguimiento estrecho de los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación.

Depresores del SNC y alcohol

La coadministración de otros depresores del SNC (por ejemplo, valproato) o el consumo de alcohol pueden potenciar los efectos depresores del SNC del diazepam [ver Advertencias y Precauciones].

Efectos de otros fármacos en el metabolismo de VALTOCO®/DIAZEPAM

Pueden ocurrir posibles interacciones cuando se suministra diazepam junto con agentes que afectan la actividad del CYP2C19 y CYP3A4.

Inhibidores del CYP2C19 y CYP3A4

Los inhibidores del CYP2C19 (por ejemplo, cimetidina, quinidina y tranilcipromina) y CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, troleandomicina y clotrimazol) podrían disminuir la tasa de eliminación del diazepam; por lo tanto, pueden aumentar las reacciones adversas de VALTOCO®/DIAZEPAM.

Inductores del CYP2C19 y CYP3A4

Los inductores del CYP2C19 (por ejemplo, rifampicina) y CYP3A4 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, dexametasona y fenobarbital) podrían incrementar la tasa de eliminación del diazepam; por lo tanto, la eficacia de VALTOCO®/DIAZEPAM puede disminuir.

Efecto de VALTOCO®/DIAZEPAM en el metabolismo de otros fármacos

El diazepam es un sustrato para el CYP2C19 y CYP3A4; por lo tanto, es posible que VALTOCO®(DIAZEPAM) interfiera en el metabolismo de fármacos que son sustratos para CYP2C19 (por ejemplo, omeprazol, propranolol e imipramina) y CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, paclitaxel, terfenadina, teofilina y warfarina), y esto puede provocar una interacción fármaco-fármaco.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen de riesgo

Se ha observado que los neonatos de madres que han consumido benzodiacepinas al final del embarazo presentan síntomas de sedación y/o síndrome de abstinencia neonatal [ver Advertencias y precauciones y Consideraciones clínicas]. Los datos disponibles de estudios observacionales publicados de mujeres embarazadas expuestas a las benzodiacepinas no informan de una asociación clara entre las benzodiacepinas y defectos congénitos importantes (ver

Información clínica).

En los estudios en animales, la administración de diazepam durante el período de organogénesis del embarazo causó una mayor incidencia de malformaciones fetales a dosis mayores que aquellas utilizadas clínicamente. La información acerca del diazepam y otras benzodiacepinas sugiere la posibilidad de una mayor muerte neuronal y efectos a largo plazo en la función neuroconductual e inmunológica de acuerdo con hallazgos en animales luego de la exposición prenatal o posparto temprana a dosis clínicamente relevantes (ver Información sobre animales).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de los EE.UU., el riesgo estimado de fondo de defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es 2% a 4% y 15% a 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas en fetos/neonatos

Las benzodiacepinas atraviesan la placenta y pueden producir depresión respiratoria, hipotonía y sedación en neonatos. Monitorear a los neonatos expuestos a VALTOCO®/DIAZEPAM durante el embarazo o el trabajo de parto para detectar signos de sedación, depresión respiratoria, hipotonía y problemas de alimentación. Controlar a los neonatos expuestos a VALTOCO®/DIAZEPAM durante el embarazo para detectar signos de abstinencia. Tratar a estos neonatos según corresponda [ver Advertencias y precauciones]

Información

Información clínica

Los datos publicados de estudios observacionales sobre el uso de benzodiacepinas durante el embarazo no informan de una asociación clara entre las benzodiacepinas y los defectos congénitos importantes.

Aunque los primeros estudios revelaron un mayor riesgo de malformaciones congénitas con diazepam y clordiazepóxido, no se observó un patrón consistente. Además, la mayoría de los estudios más recientes de casos y controles y de cohortes sobre el consumo de benzodiacepinas durante el embarazo, que se ajustaron para exposiciones confusas relacionadas con el alcohol, el tabaco y otros medicamentos, no han confirmado estos resultados.

Información sobre animales

Se demostró que el diazepam produce mayores incidencias de malformaciones fetales en ratones y hámsteres cuando se les suministran oralmente dosis únicas de 100 mg/kg o más (aprox. 13 veces la dosis máxima recomendada en humanos [MRHD = 0,6mg/kg/día] o más con base mg/m²). El paladar o labio leporino y la exencefalia son las malformaciones informadas con mayor frecuencia y de manera sistemática que se producen en estas especies por la administración de dosis de diazepam altas y tóxicas para la madre durante la organogénesis.

En estudios sobre animales publicados, se informó que la administración de benzodiacepinas u otros fármacos que incrementan la inhibición GABAérgica a ratas neonatales causó neurodegeneración apoptótica generalizada en el cerebro en desarrollo a concentraciones plasmáticas relevantes para el control de las convulsiones en humanos. La ventana de vulnerabilidad a esos cambios en ratas (0-14 días posnatales) incluye un período de desarrollo cerebral que tiene lugar durante el tercer trimestre del embarazo en humanos.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Lactancia

Resumen de riesgo

El diazepam es excretado en la leche materna.

Existen informes de sedación, mala alimentación y escaso aumento de peso en lactantes expuestos a las benzodiacepinas a través de la leche materna. No existen datos para evaluar los efectos del diazepam y/o su(s) metabolito(s) activo(s) sobre la producción de leche.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia en el desarrollo y en la salud junto con la necesidad clínica de la madre de utilizar el spray nasal VALTOCO®/DIAZEPAM y cualquier efecto adverso posible en el niño de VALTOCO®/DIAZEPAM o de la condición subyacente de la madre.

Consideraciones clínicas

Los lactantes expuestos a VALTOCO®(DIAZEPAM) a través de la leche materna deben ser vigilados para detectar sedación, mala alimentación y escaso aumento de peso.

Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de VALTOCO®/DIAZEPAM fueron establecidas en pacientes pediátricos de 2-16 años de edad. El uso de VALTOCO®/DIAZEPAM en este grupo etario está sustentado por evidencia proveniente de estudios adecuados y bien controlados del gel rectal de diazepam en pacientes adultos y pediátricos, estudios de biodisponibilidad en adultos comparando VALTOCO®/DIAZEPAM con el gel rectal de diazepam, información farmacocinética de los pacientes y un estudio abierto de seguridad de VALTOCO®/DIAZEPAM que incluye pacientes de 2-16 años de edad [ver Reacciones adversas, Propiedades farmacológicas y Estudios clínicos].

La seguridad y la efectividad de VALTOCO®/DIAZEPAM en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad no fueron establecidas.

El uso de VALTOCO®/DIAZEPAM en neonatos o bebés no está aprobado.

- Se observó depresión prolongada del SNC en neonatos tratados con diazepam. Los neonatos prematuros y niños de bajo peso en la unidad de terapia intensiva neonatal que recibieron fármacos con alcohol bencílico como conservante presentaron reacciones adversas graves, entre ellas reacciones fatales y “síndrome de jadeo”. En estos casos, las dosificaciones de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina (los niveles de alcohol bencílico en sangre eran 0,61 a 1,378 mmol/L). Entre las reacciones adversas adicionales se incluyen deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, rupturas en la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los niños prematuros de bajo peso al nacer pueden ser más propensos a desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la cual pueden ocurrir las reacciones adversas graves (VALTOCO®/DIAZEPAM contiene 10,5 mg de alcohol bencílico por 0,1 mL) [ver Advertencias y Precauciones].

Uso geriátrico

Los estudios clínicos de VALTOCO®/DIAZEPAM no incluyeron un número suficiente de individuos de 65 años o más a fin de determinar si su respuesta es distinta a la de los individuos más jóvenes.

Por lo tanto, VALTOCO®/DIAZEPAM debe utilizarse con precaución en los pacientes mayores debido a un incremento en la vida media con la correspondiente disminución en la eliminación del

diazepam libre [ver Propiedades Farmacológicas]. Asimismo, se recomienda disminuir la dosificación para reducir la posibilidad de ataxia o sedación excesiva.

Función respiratoria comprometida

Se debe utilizar VALTOCO®/DIAZEPAM con precaución en pacientes con función respiratoria comprometida vinculada con un proceso de patología concurrente (por ejemplo, asma, neumonía) o daño neurológico

DEPENDENCIA Y ABUSO DE FÁRMACOS

Sustancias controladas

VALTOCO®/DIAZEPAM contiene diazepam, una sustancia controlada de la Lista IV.

Abuso

El diazepam es un depresor del SNC con potencial de abuso y adicción. El abuso es el uso intencional y no terapéutico de una droga, incluso una vez, por sus efectos psicológicos o fisiológicos deseables. El uso indebido es el uso intencional, con fines terapéuticos, de un medicamento por parte de un individuo de una manera diferente a la recetada por un proveedor de atención médica o para quien no fue recetado. La adicción a las drogas es un grupo de fenómenos conductuales, cognitivos y fisiológicos que pueden incluir un fuerte deseo de tomar la droga, dificultades para controlar el uso de drogas (por ejemplo, continuar el uso de drogas a pesar de las consecuencias dañinas, dar una mayor prioridad al uso de drogas que a otras actividades obligaciones), y posible tolerancia o dependencia física. Tanto el abuso como el uso indebido pueden conducir a la adicción, y algunas personas pueden desarrollar adicción incluso cuando toman VALTOCO®/DIAZEPAM según lo prescrito.

El abuso y el uso indebido de benzodiazepinas a menudo (pero no siempre) implican el uso de dosis mayores que la dosis máxima recomendada y comúnmente implican el uso concomitante de otros medicamentos, alcohol y/o sustancias ilícitas, que se asocia con una mayor frecuencia de resultados adversos graves, incluyendo depresión respiratoria, sobredosis o muerte. Las benzodiazepinas a menudo son buscadas por personas que abusan de drogas y otras sustancias, y por personas con trastornos adictivos [consulte Advertencias y precauciones].

Se han producido las siguientes reacciones adversas con el abuso y/o uso indebido de benzodiazepinas: dolor abdominal, amnesia, anorexia, ansiedad, agresión, ataxia, visión borrosa, confusión, depresión, desinhibición, desorientación, mareos, euforia, disminución de la concentración y la memoria, indigestión, irritabilidad, dolor muscular, dificultad para hablar, temblores y vértigo.

Se han producido las siguientes reacciones adversas graves con el abuso y / o uso indebido de benzodiazepinas: delirio, paranoia, ideación y comportamiento suicida, convulsiones, coma, dificultad para respirar y muerte. La muerte se asocia más a menudo con el uso de múltiples sustancias (especialmente benzodiazepinas con otros depresores del SNC como los opioides y el alcohol).

En los estudios clínicos con VALTOCO®/DIAZEPAM a las dosis recomendadas, los eventos adversos relacionados con el abuso incluyeron euforia, somnolencia, sedación, amnesia anterógrada, depresión, ansiedad, alucinaciones e inquietud.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Dependencia

Dependencia física después del uso inadecuado, continuo y prolongado de

VALTOCO®/DIAZEPAM puede producir dependencia física después de un uso inadecuado

continuo y prolongado. La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de drogas, que se manifiesta por signos y síntomas de abstinencia después de una interrupción abrupta o una reducción significativa de la dosis de una droga. Aunque VALTOCO®/DIAZEPAM está indicado solo para uso intermitente [ver Indicaciones y uso y Posología y administración], si se usa de manera inapropiada de manera continua a largo plazo (durante varios días o semanas), suspensión abrupta o reducción rápida de la dosis o administración de flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas puede precipitar reacciones agudas de abstinencia, incluidas convulsiones, que pueden poner en peligro la vida. Los pacientes con un mayor riesgo de reacciones adversas por abstinencia después de la interrupción de las benzodiazepinas o la reducción rápida de la dosis incluyen aquellos que toman dosis más altas (es decir, dosis más altas y/o más frecuentes) y aquellos que han tenido períodos de uso más prolongados [ver Advertencias y precauciones].

Para los pacientes que usan VALTOCO®/DIAZEPAM con más frecuencia de lo recomendado, para reducir el riesgo de reacciones de abstinencia, utilice una reducción gradual para suspender VALTOCO®/DIAZEPAM [ver Advertencias y precauciones].

Signos y síntomas de abstinencia aguda

Los signos y síntomas agudos de abstinencia han incluido movimientos involuntarios anormales, ansiedad, visión borrosa, trastorno cognitivo, despersonalización, depresión, desrealización, mareos, fatiga, reacciones adversas gastrointestinales (p. Ej., Náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de peso, disminución del apetito), dolor de cabeza, hiperacusia, hipertensión, irritabilidad, insomnio, deterioro de la memoria, dolor y rigidez muscular, ataques de pánico, fobia, inquietud, taquicardia y temblor. Los signos y síntomas de abstinencia agudos más graves, incluidas reacciones potencialmente mortales, han incluido catatonia, convulsiones, delirium tremens, depresión, alucinaciones, pensamientos homicidas, manía, psicosis y tendencias suicidas.

Síndrome de abstinencia prolongada

El síndrome de abstinencia prolongada asociado con las benzodiazepinas se caracteriza por ansiedad, deterioro cognitivo, depresión, insomnio, hormigueo, síntomas motores (p. Ej., Debilidad, temblor, espasmos musculares), parestesia y tinnitus que persiste más allá de 4 a 6 semanas después de la abstinencia inicial de benzodiazepinas. Los síntomas de abstinencia prolongados pueden durar desde semanas hasta más de 12 meses. Como resultado, puede haber dificultad para diferenciar los síntomas de abstinencia de la posible reaparición o continuación de los síntomas para los que se estaba usando la benzodiazepina.

Tolerancia

La tolerancia a VALTOCO®/DIAZEPAM puede desarrollarse después de su uso con más frecuencia de la recomendada. La tolerancia es un estado fisiológico caracterizado por una respuesta reducida a un fármaco después de la administración repetida (es decir, se requiere una dosis más alta de un fármaco para producir el mismo efecto que una vez se obtuvo con una dosis más baja). Puede desarrollarse tolerancia al efecto terapéutico de las benzodiazepinas; sin embargo, se desarrolla poca tolerancia a las reacciones amnésicas y otros deterioros cognitivos causados por las benzodiazepinas.

Se recomienda que los pacientes sean tratados con VALTOCO®/DIAZEPAM no más de un episodio cada cinco días y no más de cinco episodios al mes.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

VALTOCO®/DIAZEPAM no se recomienda para uso continuo o diario como anticonvulsivo. El uso diario crónico de diazepam puede aumentar la frecuencia y/o severidad de las convulsiones tónico clónicas, requiriendo un aumento en la dosis de la medicación anticonvulsiva estándar. En tales

casos, la abstinencia abrupta de diazepam crónico también puede estar asociada con un aumento temporal en la frecuencia y / o severidad de las convulsiones.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Las benzodiacepinas, entre ellas VALTOCO®/DIAZEPAM, pueden producir depresión del SNC. Advertir a los pacientes que no realicen actividades peligrosas que requieran agudeza mental (por ejemplo, operar maquinaria, conducir un vehículo o andar en bicicleta) hasta que los efectos del fármaco, por ejemplo, sopor, hayan disminuido y en la medida que su condición médica lo permita.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas severas se discuten en otras secciones del etiquetado:

- *Riesgo del uso concomitante con opioides [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Abuso, Mal uso y Adicción [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Dependencia y Reacciones de Abstinencia luego del uso de VALTOCO®/DIAZEPAM con más frecuencia de lo recomendado [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Depresión del SNC [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Conducta e ideación suicidas [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Glaucoma [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Sedación neonatal y síndrome de abstinencia [ver Advertencias y Precauciones]*
- *Riesgo de reacciones adversas severas en niños debido al conservante de alcohol bencílico [ver Advertencias y Precauciones]*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas de forma directa con las tasas de los estudios clínicos de otros fármacos y tal vez no reflejen las tasas observadas en la práctica. La seguridad de VALTOCO®/DIAZEPAM se sustenta a través de ensayos clínicos que utilizan el gel rectal de diazepam, así como los ensayos abiertos con dosis repetida de VALTOCO®/DIAZEPAM en individuos sanos y pacientes con epilepsia

Gel rectal de diazepam

En los estudios realizados previamente con el gel rectal de diazepam, la información sobre eventos adversos fue recolectada en ensayos abiertos y de doble ciego controlados por placebo. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados y de carácter transitorio.

Dos pacientes que recibieron gel rectal de diazepam fallecieron de siete a 15 semanas después del tratamiento; no se consideró que ninguna de esas muertes estuviera vinculada al gel rectal de diazepam.

Las reacciones adversas más frecuentes (por lo menos 4%) en los dos ensayos de doble ciego controlados por placebo fueron somnolencia, dolor de cabeza y diarrea. En general, la intensidad de los eventos adversos fue leve o moderada.

Aproximadamente 1,4% de los 573 pacientes que recibieron el gel rectal de diazepam en ensayos clínicos de epilepsia interrumpieron la terapia a raíz de un evento adverso. La reacción adversa más frecuente vinculada a la interrupción (ocurrió en tres pacientes) fue la somnolencia. Otras reacciones adversas más frecuentemente asociadas con la interrupción y que ocurrieron en dos pacientes fueron hipoventilación y erupciones. Las reacciones adversas asociadas con la interrupción que ocurrieron en un paciente fueron astenia, hipercinesia, falta de coordinación, vasodilatación y urticaria.

En los dos ensayos de doble ciego controlados por placebo de grupos paralelos [ver Estudios clínicos],

la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a las reacciones adversas fue 2% en el grupo tratado con el gel rectal de diazepam, comparado con 2% en el grupo placebo. En el grupo tratado con el gel rectal de diazepam, un paciente interrumpió el tratamiento debido a una erupción y un paciente lo interrumpió debido a letargo.

Tabla 3: Reacciones adversas que ocurrieron en más del 1% de los pacientes en ensayos de grupos paralelos, controlados por placebo con gel rectal de diazepam y más común que el placebo.

Reacción adversa	Gel rectal de diazepam N=101 %	Placebo N=104 %
Somnolencia	23	8
Dolor de cabeza	5	4
Diarrea	4	<1
Ataxia	3	<1
Vértigo	3	2
Euforia	3	0
Falta de coordinación	3	0
Erupciones	3	0
Asma	2	0
Vasodilación	2	0

VALTOCO®/DIAZEPAM (Spray nasal de diazepam)

Los estudios clínicos en pacientes con epilepsia de 2 años de edad y mayores fueron realizados para respaldar la seguridad y tolerancia de VALTOCO®/DIAZEPAM para el tratamiento de convulsiones repetitivas agudas. Un total de 255 pacientes de 2 años de edad y mayores recibieron VALTOCO®/DIAZEPAM, de los cuales 143 de ellos durante al menos un año. Además de las reacciones adversas vinculadas con la administración nasal local, las reacciones adversas informadas en estos estudios fueron similares a las observadas en los ensayos de eficacia del gel rectal de diazepam.

Las reacciones adversas locales más comunes que presentaron los pacientes tratados con VALTOCO®/DIAZEPAM fueron malestar nasal (5%), epistaxis (2%) y disgeusia (2%) y rinorrea (1%).

Otras reacciones adversas

El gel rectal de diazepam ha sido administrado previamente a 573 pacientes con epilepsia durante todos los ensayos clínicos, y sólo algunos de ellos eran controlados por placebo. Todos los eventos mencionados a continuación ocurrieron en al menos el 1% de los 573 individuos expuestos al gel rectal de diazepam.

Cuerpo en general: astenia

Cardiovascular: hipotensión, vasodilatación

Nervioso: agitación, confusión, convulsión, disartria, inestabilidad emocional, desorden en el habla, pensamientos anormales, vértigo

Respiratorio: hipo

Los siguientes eventos adversos poco frecuentes fueron informados previamente con el uso de diazepam: depresión, balbuceo, síncope, cambios en la libido, retención urinaria, bradicardia, colapso cardiovascular, nistagmo, urticaria, neutropenia e ictericia.

Con otros productos de diazepam se informaron reacciones paradójicas, por ejemplo, estados de sobreexcitación aguda, ansiedad, alucinaciones, aumento de la espasticidad muscular, insomnio, ira, trastornos del sueño y estimulación. Si estos eventos ocurren con el uso de VALTOCO®/DIAZEPAM, quien receta el fármaco debe considerar la interrupción del uso.

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM

Trastornos del sistema nervioso:	<i>Ataxia, disartria, pronunciación alterada del habla, cefalea, temblor, mareo, disminución del estado de alerta. Puede aparecer amnesia anterógrada a dosis terapéuticas, aumentando el riesgo de aparición de esta reacción a dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden asociarse con conductas inadecuadas.</i>
Trastornos psiquiátricos:	<i>Dada la experiencia adquirida, pueden ocurrir reacciones paradójicas como intranquilidad, agitación, irritabilidad, desorientación, agresividad, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, delirio, ataques de ira, pesadillas, sueños anormales, alucinaciones, psicosis, hiperactividad, comportamiento inapropiado y otras alteraciones de la conducta. Si esto ocurriese, se debería discontinuar el tratamiento. Estas reacciones son más probables que aparezcan en población pediátrica y en pacientes de edad avanzadas. Además, se ha observado estado de confusión, alteraciones emocionales y del humor, depresión, cambios en la libido.</i> <i>Dependencia: La administración continuada del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de retirada o rebote. Asimismo, se han comunicado casos de abuso con las benzodiazepinas en politoxicómanos.</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:	<i>Se han observado casos de caídas y fracturas en pacientes que toman benzodiazepinas. El riesgo de esta reacción adversa es mayor en aquellos pacientes que tomen concomitantemente otros medicamentos sedantes (incluyendo bebidas alcohólicas) y en los pacientes de edad avanzada.</i>
Trastornos gastrointestinales:	<i>Náuseas, sequedad de boca o hipersalivación, estreñimiento y otras alteraciones gastrointestinales</i>
Trastornos oculares:	<i>Diplopía, visión borrosa</i>
Trastornos vasculares:	<i>Hipotensión, depresión circulatoria.</i>
Exploraciones complementarias:	<i>Frecuencia cardíaca irregular, muy raramente aumento de transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea.</i>
Trastornos renales y urinarios:	<i>Incontinencia, retención urinaria.</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	<i>Erupciones cutáneas.</i>
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Vértigo.</i>
Trastornos cardíacos:	<i>Insuficiencia cardíaca, incluido paro cardíaco.</i>
Trastornos hepatobiliares:	<i>Muy raramente ictericia.</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	<i>Depresión respiratoria, incluido insuficiencia respiratoria.</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<i>Trombosis venosa, flebitis, irritación en el lugar de la inyección, tumefacción local, o, más raramente, cambios vasculares, especialmente tras una administración intravenosa rápida.</i>

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación, contactarse al +54 (011) 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

SOBREDOSIS

La sobredosis de benzodiacepinas se caracteriza por una depresión del sistema nervioso central que va desde la somnolencia hasta el coma. En los casos leves a moderados, los síntomas pueden incluir somnolencia, confusión, disartria, letargo, estado hipnótico, disminución de los reflejos, ataxia e hipotonía. En raras ocasiones, pueden producirse reacciones paradójicas o desinhibitorias (incluyendo agitación, irritabilidad, impulsividad, comportamiento violento, confusión, inquietud, excitación y locuacidad). En casos de sobredosis grave, los pacientes pueden desarrollar depresión respiratoria y coma. La sobredosis de benzodiacepinas en combinación con otros depresores del SNC (incluyendo alcohol y opioides) puede ser mortal [ver Advertencias y Precauciones]. Si la presión arterial, la frecuencia cardíaca o la frecuencia respiratoria son marcadamente anormales (disminuidas o elevadas), existe la posibilidad de que en la sobredosis estén implicados otros fármacos y/o el alcohol.

En el tratamiento de la sobredosis de benzodiacepinas, hay que emplear medidas generales de apoyo, incluyendo fluidos intravenosos y mantenimiento de las vías respiratorias. El flumazenil, un antagonista específico de los receptores benzodiacepínicos indicado para la reversión completa o parcial de los efectos sedantes de benzodiacepinas en el tratamiento de la sobredosis de benzodiacepinas, puede provocar síndrome de abstinencia y reacciones adversas, incluyendo convulsiones, particularmente en el contexto de sobredosis mixta con fármacos que aumentan el riesgo de convulsiones (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos) y en pacientes con uso prolongado de benzodiazepinas y dependencia física. El riesgo de convulsiones por abstinencia con el uso de flumazenil puede aumentar en pacientes con epilepsia. El flumazenil está contraindicado en pacientes que han recibido una benzodiacepina para el control de una enfermedad potencialmente mortal (por ejemplo, estado epiléptico). Si se decide utilizar flumazenil, debe hacerse como complemento, no como sustituto, del tratamiento de apoyo de la sobredosis de benzodiacepinas. Consultar la Información de prescripción de flumazenil inyectable.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Almacenar VALTOCO®/DIAZEPAM a una temperatura desde 20°C hasta 25°C, con oscilaciones permitidas desde 15°C hasta 30°C. No congelar. Proteger de la luz.

No abrir los envases de blíster ni probar los dispositivos de spray nasal antes de su uso.

Cada dispositivo de spray nasal de dosis única pulveriza una (1) vez y no puede ser reutilizado.

No utilizar si la unidad de spray nasal parece estar dañada.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

PRESENTACIÓN:

ENVASE PRIMARIO: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, CONTENIENDO 0,1ML DE SOLUCIÓN, ENSAMBLADO EN DISPOSITIVO SPRAY NASAL

ENVASE SECUNDARIO:

-ESTUCHE DE 5 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 10 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 1 DISPOSITIVO DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1 ML SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 15 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 7,5 MG/0,1 ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

-ESTUCHE DE 20 MG QUE CONTIENE 2 BLÍSTERS, CADA UNO CONTENIENDO 2 DISPOSITIVOS DE SPRAY NASAL DE 10 MG/0,1ML DE SOLUCIÓN POR BLISTER

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 59837

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR: CELNOVA ARGENTINA S.A., Talcahuano 461/63. Villa Martelli.

Provincia de Buenos Aires, Argentina. Tel. (011) 4709-9020. Bajo Licencia de **NEURELIS, INC.**

Dirección Técnica: Farm. María Laura Ciciliani.

ELABORADO Y ACONDICIONADO POR: RENAISSANCE LAKEWOOD LLC, 1200 Paco Way, Lakewood, NJ 08701, Estados Unidos.

Fecha de última revisión: 04/2025

Disposición

RE-2025-123412391-APN-DTD#JGM



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2025-76594487 prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.