

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Stesolid 5 mg solución rectal.

Stesolid 10 mg solución rectal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Stesolid 5 mg solución rectal:

Cada envase unidosis de 2,5 ml de solución rectal contiene 5 mg de diazepam.

Stesolid 10 mg solución rectal:

Cada envase unidosis de 2,5 ml de solución rectal contiene 10 mg de diazepam.

Excipientes con efecto conocido

Cada envase unidosis de 2,5 ml de solución rectal contiene: 2,5 mg de ácido benzoico (E-210), 122,5 mg de benzoato de sodio (E-211), 37,5 mg de alcohol bencílico, 1000 mg de propilenglicol (E-1520) y 250 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución rectal.

Solución transparente prácticamente incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

- Convulsiones febriles en niños mayores de 1 año (aproximadamente 10 kg). Convulsiones epilépticas.
- Estados de ansiedad, angustia o tensión en los que se precise una acción rápida y la vía parenteral sea indeseable o impracticable.
- Como sedante en cirugía menor, intervenciones diagnósticas y procedimientos endoscópicos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo.

En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del período recomendado; dicha decisión solo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

La dosis de diazepam debe ser individualizada en función de la necesidad de cada individuo y deberá administrarse la mínima dosis eficaz que sea posible, especialmente en niños, pacientes de edad avanzada e individuos debilitados o en aquellos con enfermedad hepática o bajas concentraciones de albúmina sérica.

Se deberá controlar regularmente al paciente al inicio del tratamiento, con objeto de disminuir -si se estima necesario- la dosis o frecuencia de la administración y así prevenir una sobredosificación por acumulación.

Población pediátrica

No está indicado el uso de Stesolid en niños menores de 10 kg (aproximadamente 1 año).

Niños mayores de 1 año

Como norma general 0,2-0,5 mg/kg de diazepam al día. Debido a la variedad de respuesta de los niños a los medicamentos que actúan sobre el SNC, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja e incrementarse según se requiera.

Debido a la presentación de esta forma farmacéutica, únicamente podrán administrarse dosis fijas de diazepam (5 y 10 mg), por lo que se recomienda el siguiente esquema posológico:

- La dosis para niños de peso comprendido entre 10-15 kg (aproximadamente de 1 a 3 años) es de 5 mg.
- La dosis para niños mayores de 16 kg de peso (aproximadamente 3 años) es de 10 mg.

Debido al riesgo de toxicidad por acumulación de excipientes, la dosis máxima de Stesolid no debe repetirse en un plazo de 24 horas en niños menores de 5 años (ver sección 4.4).

Adultos

La dosis recomendada en adultos es de 10 mg en la mayoría de los casos.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada y pacientes debilitados se debe efectuar una reducción en la dosis administrada, debido al incremento en la vida media de eliminación (ver secciones 4.4 y 5.2).

La recomendación inicial de dosis en pacientes de edad avanzada es de 5 mg.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática, la semivida de eliminación es más larga, por lo que se recomienda una dosis inicial de 5 mg. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el uso de este medicamento está contraindicado (ver sección 4.3).

Insuficiencia renal

Aunque no está demostrado que sea necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, se recomienda precaución al administrar diazepam a este tipo de pacientes.

A veces son necesarias dosis mayores. El médico responsable del paciente evaluará la posibilidad de administrar dosis más altas. Si fuera necesario, se administrará una nueva dosis entre 4-12 horas después de la administración de la primera.

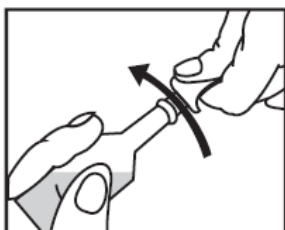
Cuando se utiliza en el tratamiento de las convulsiones y no se observa el efecto clínico deseado después de la primera dosis, se recomienda adoptar otras medidas terapéuticas.

Forma de administración

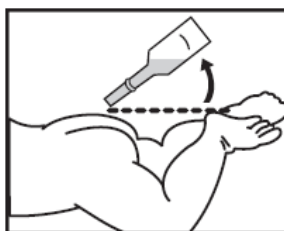
Vía rectal.

Para garantizar la correcta administración de Stesolid se seguirán las **NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE STESOLID** que aparecen a continuación:

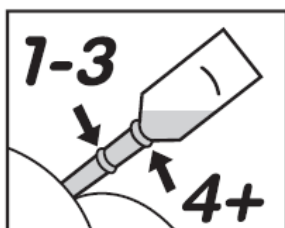
NORMAS PARA LA CORRECTA ADMINISTRACIÓN DE STESOLID®



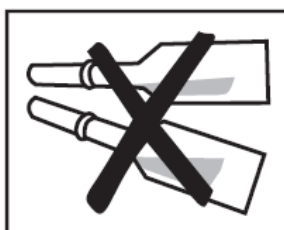
1. Para abrir, girar cuidadosamente la lengüeta 2 ó 3 veces, sin tirar de ella, hasta separación de la misma.



2. Colocar al paciente boca abajo o tendido de lado con un cojín bajo la cadera. En el caso de niños pequeños se pueden colocar encima de las rodillas de la persona que va a administrar el envase unidosis.



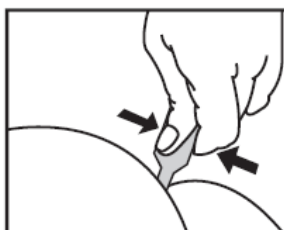
3. Insertar la cánula en el ano. En niños menores de 3 años insertar solamente hasta la primera marca de la cánula.



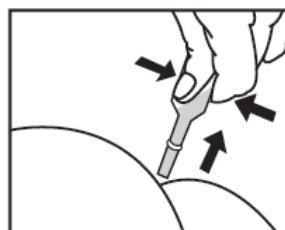
4. Mantener siempre el envase unidosis inclinado y con la cánula hacia abajo durante la administración.



5. Mantener el envase unidosis en esta posición. Nota: no presionarlo hasta que esté bien insertado.



6. Cuando el envase unidosis se halle insertado, vaciarlo mediante presión de los dedos índice y pulgar.



7. Retirar la cánula manteniendo presionado el envase unidosis. Mantener las nalgas del paciente apretadas durante unos momentos para evitar una posible pérdida de líquido.



8. La pequeña cantidad de líquido que queda en el envase unidosis no afecta a la dosis correcta.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a las benzodiazepinas o análogos, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria severa.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.
- Glaucoma de ángulo cerrado.
- Dependencia de otras sustancias, incluido el alcohol. Una excepción a esto lo constituye el tratamiento de las reacciones agudas de abstinencia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tolerancia

Después de un uso continuado, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia.

No se recomienda su uso crónico como anticonvulsivante diario debido al potencial de desarrollar tolerancia.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol.

Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, al sonido y al contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas -aunque más acentuados- que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones tales como cambios en el humor, ansiedad, o trastornos del sueño e intranquilidad. La probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, por lo que se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible (ver sección 4.2) dependiendo de la indicación, pero no debe exceder las 8 a 12 semanas, para la ansiedad, incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente.

Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación.

Cuando se utilizan benzodiazepinas de acción larga es importante advertir al paciente de la inconveniencia de cambiar a otra benzodiazepina de acción corta, por la posibilidad de aparición de un fenómeno de retirada.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver sección 4.8).

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como: intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada.

Porfiria

Su metabolización hepática puede potenciar la síntesis de determinadas enzimas como la ALA sintetasa, que puede dar lugar a un aumento de porfirinas, lo que provoca la exacerbación de la enfermedad.

Pacientes epilépticos

Se han comunicado algunos casos de exacerbación de las convulsiones en pacientes epilépticos tratados con diazepam.

Grupos especiales de pacientes

Población pediátrica

No existen datos sobre la eficacia y la seguridad de Stesolid en niños menores de 1 año. Stesolid no está indicado en niños menores de 1 año. En el neonato puede producirse una depresión prolongada del SNC debido a la incapacidad para biotransformar las benzodiazepinas en metabolitos inactivos.

Niños

Los niños, especialmente los más pequeños, son más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC. Se recomienda especial control clínico; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible.

Pacientes de edad avanzada

Se aconseja precaución en pacientes de edad avanzada. Debido al efecto miorrelajante hay riesgo de caídas y por consiguiente de fracturas, especialmente cuando se levantan por la noche.

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis menor (ver sección 4.2).

Otros grupos de pacientes

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

En pacientes con lesiones en el SNC y que presenten crisis epilépticas, este medicamento debe manejarse con extrema precaución, puesto que se ha demostrado el potencial de las benzodiazepinas para disminuir la circulación cerebral y la oxigenación sanguínea, lo que podría producir un daño cerebral irreversible.

Las benzodiazepinas están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática severa, por el riesgo asociado de encefalopatía (ver sección 4.3).

En pacientes con insuficiencia renal puede ser necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.2).

Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio).

Información sobre excipientes

Stesolid contiene alcohol bencílico y propilenglicol.

Riesgo de acumulación de excipientes y toxicidad en pacientes pediátricos menores de 5 años y otras poblaciones especiales

Todos estos excipientes son sustratos de la alcohol deshidrogenasa y pueden saturar el metabolismo y aumentar el riesgo de acumulación de excipientes que puede provocar toxicidad. Los pacientes pediátricos menores de 5 años son especialmente vulnerables debido a la inmadurez de su capacidad renal y metabólica.

El riesgo también abarca a pacientes con alteración de la función hepática o renal, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, así como pacientes con alteración del sistema enzimático de la alcohol y aldehído deshidrogenasa.

Es importante tener en cuenta la carga metabólica diaria combinada de la administración conjunta con otros sustratos de la alcohol deshidrogenasa (por ejemplo, el etanol). Debe tenerse especial precaución cuando se administren dosis repetidas.

A continuación se describen otros riesgos para cada excipiente.

Este medicamento contiene ácido benzoico (E-210), benzoato de sodio (E-211), alcohol bencílico, propilenglicol (E-1520) y etanol

Este medicamento contiene 2,5 mg de ácido benzoico (E-210) y 122,5 mg de benzoato de sodio (E-211) en cada envase unidosis, equivalentes a 1 mg/ml y 49 mg/ml, respectivamente. El ácido benzoico y el benzoato de sodio pueden provocar irritación local. El ácido benzoico y el benzoato de sodio pueden aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta las 4 semanas de edad).

Este medicamento contiene 37,5 mg de alcohol bencílico en cada envase unidosis, equivalente a 15 mg/ml. El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas e irritación local moderada. Los neonatos prematuros y con bajo peso al nacer tienen más probabilidades de desarrollar toxicidad. Los medicamentos que contienen alcohol bencílico no deben utilizarse durante más de 1 semana en niños menores de 3 años, a menos que sea necesario.

Este medicamento contiene 1000 mg de propilenglicol (E-1520) en cada envase unidosis, equivalente a 400 mg/ml. El propilenglicol puede provocar irritación en la piel. No se recomienda utilizar este medicamento en bebés menores de 4 semanas con heridas abiertas o grandes áreas de piel dañada (como quemaduras). La población predispuesta a la acumulación de propilenglicol y a los posibles efectos adversos asociados también abarca a los pacientes que están en tratamiento con disulfiram o metronidazol.

Este medicamento contiene 250 mg de etanol en cada envase unidosis. Puede causar sensación de ardor en la piel lesionada. En recién nacidos (bebés prematuros y recién nacidos a término), las concentraciones elevadas de etanol pueden causar reacciones locales graves y toxicidad sistémica debido a la absorción significativa a través de la piel inmadura.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

De manera general: Combinación con depresores del SNC.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes.

En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

El diazepam es metabolizado ampliamente en el hígado dando lugar a metabolitos activos como: desmetildiazepam, oxazepam y temazepam. Los compuestos que inhiben ciertos enzimas hepáticos (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.

Existen datos clínicos de interacción específica de diazepam con los siguientes fármacos:

Antidepresivos tricíclicos (Amitriptilina): en administración conjunta se ha objetivado un déficit adicional en algunos test psicomotores (disminución del tiempo de reacción, disminución de la vigilancia).

Inhibidores de la Proteasa (Amprenavir, Atazanavir, Ritonavir): pueden aumentar los niveles de diazepam produciendo aumento de sus efectos (sedación marcada, confusión, depresión respiratoria). Estos fármacos son metabolizados por CYP3A. Los Inhibidores de la proteasa inhiben esta enzima.

Ritonavir: puede producir extrema sedación y depresión respiratoria.

Antifúngicos azólicos: son inhibidores enzimáticos potentes. Aumentan las concentraciones de diazepam en plasma. Pueden aumentar los niveles de diazepam produciendo aumento de sus efectos.

Barbitúricos: pueden presentar un efecto aditivo depresor del SNC y respiratorio.

Betabloqueantes (Propranolol y Metoprolol) pueden disminuir el metabolismo del diazepam.

Buprenorfina: se ha descrito colapso cardiovascular y respiratorio al administrar dosis terapéuticas de diazepam y buprenorfina. El mecanismo se desconoce.

Relajantes musculares de acción central: pueden presentar un efecto aditivo depresor del SNC y respiratorio.

Cimetidina: enlentece el metabolismo del diazepam. Se han observado casos de sedación profunda y alteraciones cognitivas y psicomotoras.

Digital: se ha comunicado que la administración concomitante puede aumentar los niveles de digital provocando toxicidad de la misma (náuseas, vómitos, arritmias cardíacas).

Etinil estradiol, mestranol: los contraceptivos combinados pueden disminuir el metabolismo del diazepam y por tanto aumentar su toxicidad sobre el SNC.

Fenitoína, Fenobarbital, Carbamacepina y Rifampicina: estos fármacos con marcado potencial inductor metabólico, pueden hacer que disminuyan los efectos del diazepam.

Fentanilo: la administración de diazepam previamente a la administración de fentanilo provocó disminución en la presión arterial media por disminución de las resistencias vasculares.

Inhibidores de la recaptación de serotonina:

Fluoxetina, podría aumentar las concentraciones de diazepam (por inhibición del CYP) y por tanto su toxicidad, aunque generalmente no se requiera ajustar las dosis. En pacientes de edad avanzada sí que podría requerirse disminuir la dosis. No parece ocurrir con la paroxetina.

Fluvoxamina, ejerce una potente inhibición del aclaramiento de diazepam provocando posibilidad de toxicidad.

Sertralina, aunque parece que podría disminuir el aclaramiento de diazepam no se necesita especial monitorización si se usan conjuntamente. Si aparecieran signos de toxicidad, se debería disminuir la dosis de benzodiazepina.

Isoniazida: provoca aumento de la vida media plasmática del diazepam y disminución de su aclaramiento por la capacidad de la isoniazida de inhibir los enzimas microsomales hepáticos. Puede aumentar los efectos del diazepam.

Litio: se ha descrito la hipotermia al coadministrar diazepam y litio.

Omeprazol: disminuye el metabolismo del diazepam y retrasa su eliminación, aumentando así sus posibles efectos tóxicos. Es posible que la misma interacción se pueda producir con otros inhibidores de la bomba de protones.

Propofol: el uso concomitante de ambos productos parece aumentar los efectos sedantes del diazepam. El mecanismo se desconoce.

Ácido valproico: Aumenta la fracción libre de diazepam, disminuye el volumen de distribución y el aclaramiento. Puede aumentar por tanto la toxicidad del diazepam.

Etanol: la coadministración provoca un aumento de los niveles plasmáticos de diazepam probablemente debido a un aumento en la absorción. Se puede observar un aumento en la sedación.

Ginkgo: puede haber una disminución del efecto anticonvulsivante de diazepam producido por la neurotoxina 4'-O-metilpiridoxina.

Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*): importante inductor del CYP3A4 por lo que podría disminuir la efectividad del diazepam.

Cafeína: podría contrarrestar, a dosis elevadas, los efectos del diazepam.

Existen otras interacciones que no se han demostrado específicamente para diazepam, pero sí con la mayoría de las benzodiazepinas:

Butirofenonas (haloperidol): aumento de la depresión del Sistema Nervioso Central.

Claritromicina, Eritromicina, Roxitromicina: los antibióticos macrólidos pueden inhibir enzimas hepáticas responsables del metabolismo de benzodiazepinas, aumentando así el riesgo del efecto depresor sobre el SNC.

Clozapina: puede producirse paro respiratorio por un mecanismo no establecido.

Disulfiram: puede disminuir el aclaramiento de benzodiazepinas aumentando la toxicidad de estas (depresión del SNC).

Levo-Dopa: las benzodiazepinas pueden antagonizar el efecto de la levo-dopa.

Teofilina: podría revertir los efectos de las benzodiazepinas, por lo que podría necesitarse una dosis superior. Podría darse también depresión respiratoria si se abandonase la terapia con teofilina sin disminuir la dosis de benzodiazepinas.

Valeriana: los extractos de valeriana han mostrado afinidad por los receptores benzodiazepínicos centrales y periféricos, por los del GABA-A y por los de los barbitúricos. Sus efectos pueden ser o bien aditivos o bien pueden reducir la efectividad, dependiendo de la naturaleza del enlace estimulado.

El diazepam puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de colesterol, estradiol, fenitoína, prolactina y testosterona. Reducción (biológica) de tiroxina.
- Orina: aumento (interferencia analítica) de ácido 5-hidroxi-indol-acético. Reducción (interferencia analítica) de glucosa.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El diazepam atraviesa la placenta. No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de diazepam en mujeres embarazadas. Inicialmente, en algunos estudios se sugirió un riesgo incrementado de malformaciones congénitas con el uso de benzodiazepinas (clordiazepóxido, diazepam) durante el 1er trimestre, no obstante, estudios posteriores no han confirmado estas observaciones.

Se ha atribuido síndrome de abstinencia neonatal (temblores e irritabilidad) así como flaccidez neonatal y problemas respiratorios con el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo. El uso de benzodiazepinas justo antes o durante el parto puede dar lugar a un síndrome en el neonato caracterizado por hipotonía, letargia y dificultades en la lactancia. Con el uso de diazepam durante el parto se ha registrado un aumento en la frecuencia cardíaca fetal; grandes dosis de diazepam justo antes del parto han dado lugar a casos aislados de hipoactividad, hipotonía, hipotermia, apnea, problemas en la alimentación, alteraciones en la respuesta metabólica al estrés por frío, hiperbilirrubinemia y kerníctero en neonatos.

Rara vez es urgente el uso de benzodiazepinas durante el embarazo. No debe utilizarse Stesolid durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. En caso de que una mujer en tratamiento crónico se quede embarazada debe considerarse la posibilidad de interrumpir el tratamiento.

Lactancia

El diazepam y su metabolito, desmetildiazepam, se excretan en la leche materna en una proporción tal (proporción leche plasma, 0,2-2,7) que puede provocar un efecto sobre niños lactantes (sedación, dificultades en la alimentación y pérdida de peso). Por ello, se recomienda suspender la lactancia materna o bien, evitar la administración de este medicamento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Stesolid, dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis.

No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. La administración conjunta con bebidas alcohólicas puede potenciar estos efectos (ver sección 4.5).

4.8. Reacciones adversas

El uso de benzodiazepinas se ha asociado con somnolencia, embotamiento afectivo, reducción del estado de alerta, confusión, fatiga, cefalea, mareo, debilidad muscular, ataxia o diplopía. Estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo del tratamiento y generalmente desaparecen con la administración

continuada. Otras reacciones adversas tales como alteraciones gastrointestinales, cambios en la libido o reacciones cutáneas pueden ocurrir ocasionalmente.

Amnesia

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4).

Depresión

La utilización de benzodiazepinas puede enmascarar una depresión preexistente.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como: intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser severas y aparecen más frecuentemente en niños y pacientes de edad avanzada.

Dependencia

La administración 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 (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

En general, tras la administración de diazepam se han descrito las siguientes reacciones adversas, enumeradas en la siguiente tabla por sistemas de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$), muy raras ($<1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

| <i>Sistemas de órganos</i> | <i>Frecuencia de acuerdo con la convención MedDRA</i> | | | | |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| | <i>Muy frecuentes</i> ($\geq 1/10$) | <i>Frecuentes</i> ($\geq 1/100$, $<1/10$) | <i>Poco frecuentes</i> ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) | <i>Raras</i> ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) | <i>Muy raras</i> ($<1/10.000$) |
| <i>Trastornos de la sangre y el sistema linfático</i> | | | | neutropenia (con administración prolongada de diazepam) | anemia, pancitopenia, trombocitopenia |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i> | | | | | hipersensibilización |
| <i>Trastornos endocrinos</i> | | | | | galactorrea y ginecomastia* |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i> | | | | depresión, disminución de la libido, excitación paradójica (hostilidad, agresión y desinhibición, ansiedad, alucinaciones, insomnio, alteraciones del sueño) y alteraciones cognitivas leves (memoria y enlentecimiento del tiempo de reacción) | amnesia |

| | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | somnolencia | cefalea, ataxia, mareos, confusión | hipercinesia, alteraciones del habla, disartria, temblor y alteraciones psicomotoras | convulsiones de rebote | |
| <i>Trastornos oculares</i> | | | | visión borrosa, diplopía, nistagmo, midriasis* | |
| <i>Trastornos del oído y del laberinto</i> | | | vértigo | | |
| <i>Trastornos cardíacos (tras administración endovenosa)</i> | | | arritmias y tromboflebitis | | síndrome compartimental |
| <i>Trastornos cardíacos (tras administración endovenosa rápida)</i> | | | trombosis venosa, flebitis, irritación local, edema | hipotensión severa, bradicardia y colapso circulatorio | |
| <i>Trastornos vasculares</i> | | | | | vasculitis bullosa |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | | depresión respiratoria | | | |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | | | trastornos gastrointestinales, náusea, constipación, alteraciones de la salivación | | |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i> | | | | | ictericia, elevación de enzimas hepáticos. Se ha descrito un caso de necrosis hepática focal |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i> | | | rash y urticaria, sudoración, irritación local (tras administración rectal) | | síndrome de Sweet |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i> | | | | | potenciar la rabdomiólisis en pacientes hiponatémicos |
| <i>Trastornos renales y urinarios</i> | | | retención urinaria, incontinencia | | |

* Se han descrito casos de galactorrea en mujeres con valores de prolactina normales en suero y en hombres que tomaban habitualmente diazepam.

Las benzodiazepinas pueden disminuir la temperatura corporal, probablemente de forma dosis dependiente. Se ha descrito hipotermia en neonatos de madres que tomaron benzodiazepinas en los últimos estadios del embarazo.

- * El diazepam posee cierta actividad anticolinérgica por lo que podría provocar midriasis y, por tanto, exacerbación del glaucoma de ángulo estrecho.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza para la vida a no ser que su administración se combine con otros depresores del SNC (incluyendo alcohol).

El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos.

En caso de ingestión accidental o involuntaria:

Debe inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular en una unidad de cuidados intensivos.

La sobredosificación con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta el coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Puede usarse el flumazenilo como antídoto. Precaución en pacientes epilépticos tratados con benzodiazepinas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05B A01.

El diazepam es un derivado benzodiazepínico que actúa sobre el sistema límbico, el tálamo y el hipotálamo. La acción farmacológica del diazepam se ejerce principalmente a nivel del SNC y se caracteriza fundamentalmente por sus efectos ansiolíticos, anticonvulsivantes y miorelajantes. Es un ansiolítico de acción prolongada, que facilita la unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) a su receptor, y aumenta su actividad. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio que se encuentra en el cerebro. El diazepam, no produce una acción de bloqueo del sistema nervioso autónomo periférico ni efectos secundarios extrapiramidales. Presenta actividad tranquilizante, sedante, miorelajante y anticonvulsivante.

Aunque no se conoce el mecanismo preciso por el que el diazepam ejerce sus efectos anticonvulsivantes, estudios *in vitro* y en animales sugieren que diazepam actúa a través de los receptores GABA del tipo A (GABA_A). El GABA actúa en este receptor para abrir el canal de membrana, permitiendo que los iones cloruro entren al interior de la célula. La entrada de iones cloruro causa un potencial inhibitorio que reduce la capacidad de despolarización de las neuronas con lo que éstas no alcanzan el umbral necesario para

originar el potencial de acción. Debido a que las convulsiones se generan y se diseminan a causa de una despolarización neuronal excesiva, el diazepam, al potenciar la unión del GABA al receptor GABA_A, disminuye la capacidad de despolarización de las neuronas, y por tanto las convulsiones.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de una solución de diazepam por vía rectal es rápida y completa. El tiempo ($T_{máx}$) que tardan en alcanzarse los niveles plasmáticos máximos ($C_{máx}$) es muy inferior al tiempo que tardan en alcanzarse dichos niveles plasmáticos por las vías oral, intramuscular o rectal en supositorios, y lógicamente algo superior al obtenido tras la administración intravenosa. Así, a los 5-10 minutos de la administración del diazepam en envases unidos se obtienen niveles plasmáticos anticonvulsivantes y sedantes. La biodisponibilidad del diazepam rectal es del 99%.

Distribución

Después de su absorción, el diazepam se distribuye rápidamente por todo el organismo. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 97-98%. El hígado, la grasa perirrenal, el riñón y los pulmones son los órganos y tejidos que contienen niveles de diazepam más elevados a la 1ª y 2ª horas posteriores a la administración. El diazepam atraviesa la barrera hematoencefálica y es altamente soluble en lípidos.

Biotransformación

El diazepam es altamente metabolizado en el hígado, dando lugar a metabolitos activos como desmetildiazepam, oxazepam y temazepam.

Eliminación

Se elimina mayoritariamente con la orina en forma metabolizada y un 1% en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 43 horas y, en caso de insuficiencia renal aumenta a unas 48 horas. Asimismo, la semivida de eliminación está aumentada en pacientes de edad avanzada, neonatos y pacientes con enfermedad hepática.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

De los estudios de toxicidad aguda en ratón y rata se obtuvieron las DL_{50} después de la administración de diazepam por diferentes vías. En ratón, se han encontrado valores de DL_{50} (mg/kg) por vía oral de 758, 970 y 620. Por vía intraperitoneal de 220 mg/kg; por vía intravenosa >100 y por vía subcutánea >800. En rata, por vía oral, la DL_{50} estaba entre 710 y 2425 mg/kg. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con dosis consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetida.

Respecto a la toxicidad crónica, con administración reiterada el diazepam posee también una excelente tolerancia y un amplio margen de seguridad.

La administración rectal de diazepam en ratas no produjo lesiones significativas en la mucosa rectal de los animales tratados, con dosis de 10 a 20 veces superiores a las utilizadas en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Ácido benzoico (E-210),
Alcohol etílico (etanol),
Propilenglicol (E-1520),
Benzoato de sodio (E-211),
Alcohol bencílico,
Agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Stesolid 5 mg solución rectal: No requiere condiciones especiales de conservación.

Stesolid 10 mg solución rectal: No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Stesolid 5 mg solución rectal: contiene 2 y 5 envases unidosis.

Stesolid 10 mg solución rectal: contiene 2 y 5 envases unidosis.

Cada envase unidosis contiene 2,5 ml de solución rectal.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Faes Farma, S.A.
Autonomía Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg. Stesolid 5 mg: 58.001

Nº Reg. Stesolid 10 mg: 58.000

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 1 octubre 1989.

Fecha de la última renovación: 1 octubre 2004.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es/>