

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Stesolid 5mg/2,5ml Solução retal
Stesolid 10mg/2,5ml Solução retal

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada bisnaga de 2,5ml contém 5,0 mg ou 10,0 mg diazepam.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada bisnaga contém 3,67 mg de sódio sob a forma de benzoato de sódio.

Cada bisnaga contém 1 mg de ácido benzoico.

Cada bisnaga contém 49 mg de benzoato de sódio.

Cada bisnaga contém 15 mg de álcool benzílico.

Cada bisnaga contém 400 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução retal.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Stesolid está indicado para as seguintes situações:

- convulsões febris: profilaxia e tratamento;
- outros tipos de convulsões: epiléticas, incluindo o estado de mal epilético, eclampsia, delirium tremens, onde Stesolid permite uma primeira abordagem, facilitando posterior terapêutica por via I.V.;
- ansiedade aguda, crises ansiosas simples ou que acompanham síndromas de abstinência, estados de ansiedade que precedem a execução de manobras médicas desagradáveis e/ou invasivas;
- pré-medicação anestésica;
- espasmos musculares pós-traumáticos, lumbago agudo, torcicolos.

As benzodiazepinas só estão indicadas quando a doença é grave, incapacitante ou o indivíduo está sujeito a angústia extrema.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve começar com a dose mínima recomendada. Não deverá ser excedida a dose máxima recomendada.

Deve ser administrado imediatamente antes de ir para a cama.

O doente deve ser vigiado regularmente no início do tratamento, a fim de diminuir a dose ou a frequência de administração, caso seja necessário para prevenir uma sobredosagem devido a uma acumulação.

Adultos: 10,0 mg até aos 65 anos; 5,0 mg a partir dos 65 anos.

Crianças: embora a dose recomendada possa ser expressa em função do peso (0,3–0,6 mg/kg), dada a ampla margem de segurança do diazepam, torna-se hábito terapêutico a seguinte regra: 5,0 mg entre os 6 meses e os 3 anos; 10,0 mg a partir dos 3 anos.

A dose pode ser repetida se, ao fim de aproximadamente 15 minutos, não for obtido o efeito desejado.

Insuficiência Hepática e Renal. Em doentes com insuficiência renal recomenda-se precaução na administração e um ajuste de posologia em doentes com insuficiência renal grave, sempre que necessário. No que se refere à insuficiência hepática aconselha-se a redução da dose diária para 50%, visto nesta situação a semivida do diazepam aumentar (ver Advertências e precauções especiais de utilização).

Ansiedade

O tratamento deverá ser o mais curto possível. O doente deve ser avaliado regularmente e a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada, especialmente no caso do doente estar livre de sintomas. A duração total do tratamento em geral não deve ultrapassar mais de 8-12 semanas, incluindo a redução gradual da dose.

Em certos casos, poderá ser necessário prolongar o tratamento para além do período indicado: se tal acontecer, isto não deve ocorrer sem que tenha lugar uma reavaliação do doente por um especialista.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, a outras benzodiazepinas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1. Insuficiência respiratória grave. Síndrome de apneia no sono. Miastenia gravis. Insuficiência hepática grave. Glaucoma. Gravidez e aleitamento. Associação com álcool.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Utilização concomitante com álcool/depressores do sistema nervoso central

Deve-se evitar a utilização concomitante de diazepam com álcool e/ou depressores do SNC. Esta utilização concomitante tem o potencial de aumentar os efeitos clínicos de diazepam, incluindo possivelmente sedação grave, depressão respiratória e/ou cardiovascular clinicamente relevante (ver secção 4.5).

Risco do uso concomitante com opioides:

O uso concomitante de Stesolid e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, como o Stesolid, com opioides deve ser reservada para doentes em que as opções de tratamento alternativas não são possíveis. Se for considerada a decisão de prescrever Stesolid concomitantemente com opioides, deve ser usada a menor dose

eficaz e a duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver também a recomendação geral de dose na secção 4.2).

Os doentes devem ser acompanhados de perto quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Neste sentido, recomenda-se fortemente informar os doentes e os seus prestadores de cuidados (quando aplicável) a estarem conscientes destes sintomas (ver secção 4.5).

Antecedentes clínicos de abuso de álcool ou droga

Diazepam deve ser utilizado com extrema precaução em doentes com antecedentes de alcoolismo ou toxicod dependência.

Tolerância

Pode ocorrer alguma diminuição da eficácia do efeito hipnótico das benzodiazepinas após o uso repetido ao longo de poucas semanas.

Dependência

O uso de benzodiazepinas pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica destes fármacos. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento; é também maior em doentes com história de alcoolismo ou de toxicod dependência ou em doentes com acentuadas perturbações de personalidade. É essencial monitorização regular nestes doentes, deve evitar-se prescrições repetidas de rotina e o tratamento deve ser gradualmente descontinuado.

Descontinuação

Quando se desenvolve a dependência, a interrupção brusca do tratamento pode ser acompanhada de sintomas de privação. Isto pode manifestar-se através de cefaleias, mialgias, ansiedade extrema, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade. Em situações graves, podem ocorrer os sintomas seguintes: sensação de irreabilidade, despersonalização, hiperacúsia, torpor e parestesias das extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico, alucinações ou convulsões. Nestes casos aconselha-se a diminuição gradual da dosagem.

Insónia rebound e ansiedade: um síndrome transitório, no qual os sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepinas regressam, mas de forma intensificada, podendo ocorrer aquando da suspensão do medicamento. Este facto pode ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação. Como o risco de síndrome de abstinência/rebound é maior após interrupção do tratamento, é recomendado que a dosagem seja diminuída gradualmente.

A descontinuação abrupta do tratamento com diazepam em doentes com epilepsia ou noutros doentes que tiveram antecedentes de crises pode resultar em convulsões ou estados epiléticos. As convulsões podem também ser observadas após a descontinuação abrupta em indivíduos com abuso de álcool ou toxicod dependentes. A descontinuação deve ser gradual de forma a minimizar o risco de sintomas de privação.

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver secção 4.2), dependendo da indicação (não deve exceder oito a doze semanas), incluindo o tempo de diminuição gradual da dose. O doente deve ser avaliado após um período não superior a 4 semanas, e depois, regularmente, de forma a avaliar a necessidade

da continuação do tratamento, especialmente se o doente não apresentar sintomas. O prolongamento da terapêutica para além deste período não deverá ocorrer sem que seja feita uma reavaliação da situação.

Pode ser útil informar o doente, ao iniciar o tratamento, de que este terá uma duração limitada e explicar exatamente como é feita a diminuição progressiva da dosagem. É também importante que o doente seja informado da possibilidade de ocorrer o fenómeno de rebound durante a redução progressiva da dose e, assim, minimizar a ansiedade associada a estes sintomas caso ocorram durante a descontinuação do medicamento.

Quando são utilizadas benzodiazepinas de longa duração de ação, é importante alertar para o facto de poder ocorrer síndrome de abstinência com uma eventual alteração da terapêutica para benzodiazepinas de ação de curta duração. No caso das benzodiazepinas de ação de curta duração, existem indicações cujo fenómeno de descontinuação pode manifestar-se dentro de um intervalo posológico, especialmente quando a dosagem é elevada.

Amnésia

As benzodiazepinas podem induzir amnésia anterógrada. Este fenómeno pode ocorrer com doses terapêuticas, embora o risco seja particularmente maior com doses mais elevadas. Isto ocorre mais frequentemente várias horas após a ingestão do fármaco. Assim, Para reduzir este risco, os doentes devem assegurar a possibilidade de fazer um sono ininterrupto de sete a oito horas (ver também secção 4.8). Os efeitos amnésicos podem estar associados a um comportamento inadequado.

Reações psiquiátricas e paradoxais

Foram reportadas reações paradoxais (tais como inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais) como estando associadas ao tratamento com benzodiazepinas. Estas reações são possivelmente observadas com maior frequência no tratamento de crianças e doentes idosos. Se isto ocorrer, o tratamento deve ser interrompido.

Grupos de doentes especiais

As benzodiazepinas não devem ser administradas a crianças, sem uma avaliação cuidadosa da necessidade de instituir a terapêutica; a duração do tratamento deve ser a mínima possível. A segurança e eficácia de diazepam em doentes pediátricos com idade inferior a 6 meses não foram ainda estabelecidas.

Em doentes idosos e debilitados, a dosagem deve ser reduzida (ver secção 4.2). Devido ao efeito miorelaxante, há risco de quedas e consequentemente de fraturas da anca em doentes idosos.

Uma dose mais baixa está também recomendada para os doentes com insuficiência respiratória crónica, devido ao risco de depressão respiratória.

As benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave, uma vez que podem desencadear encefalopatia. Em doentes com doença hepática crónica, poderá ser necessária a redução da dose.

Recomendam-se as precauções usuais na administração de benzodiazepinas a doentes com insuficiência renal. Em casos de falência renal, a semivida de diazepam não é clinicamente significativamente alterada, pelo que o ajuste posológico não é normalmente necessário.

Em doentes com insuficiência hepática grave e/ou insuficiência renal grave recomenda-se a monitorização das funções hepática e renal, respetivamente, quando sujeitos a tratamentos prolongados.

As benzodiazepinas não estão recomendadas no tratamento de primeira linha da doença psicótica.

As benzodiazepinas não devem ser usadas isoladamente no tratamento da depressão ou da ansiedade associada à depressão (poderá desencadear o suicídio).

As benzodiazepinas devem ser usadas com extrema precaução em doentes com história de alcoolismo ou toxicod dependência.

Os indivíduos com tendência para o suicídio não deverão ter acesso a grandes quantidades de diazepam devido ao risco de sobredosagem.

Stesolid contém sódio.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por bisnaga, ou seja, e praticamente "isento de sódio".

Stesolid contém ácido benzoico e benzoato de potássio.

Este medicamento contém 1 mg de ácido benzoico em cada bisnaga, o que equivale a 0,4 mg/ml de solução retal.

Este medicamento contém 49 mg de benzoato de sódio em cada bisnaga, o que equivale a 19,6 mg/ml de solução retal.

Stesolid contém álcool benzílico.

Este medicamento contém 15 mg de álcool benzílico em cada bisnaga, o que é equivalente a 6 mg/ml de solução retal.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

Stesolid contém propilenoglicol

Este medicamento contém 400 mg de propilenoglicol em cada bisnaga, o que é equivalente a 160 mg/ml de solução retal.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacodinâmicas

Caso diazepam seja utilizado juntamente com outros depressores de ação central, recomenda-se cuidadosa consideração à farmacologia dos agentes utilizados em particular a compostos que podem potenciar ou ser potenciados pela ação de diazepam, tais como neurolépticos, ansiolíticos/sedativos, hipnóticos, antidepressores, anticonvulsivantes, antihistamínicos sedativos, antipsicóticos, anestésicos utilizados para anestesia geral e analgésicos narcóticos. Esta utilização concomitante pode aumentar os efeitos sedativos e causar depressão das funções respiratórias e cardiovasculares. A utilização concomitante de analgésicos narcóticos pode promover a dependência psíquica devido à intensificação de efeitos de euforia.

Opioides:

O uso concomitante de medicamentos sedativos, como benzodiazepínicos ou medicamentos relacionados, como o Stesolid, com opioides aumenta o risco de sedação, depressão respiratória, coma e morte por causa do efeito depressivo do SNC aditivo. A dose e duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

Utilização concomitante não recomendada

Álcool

Não é recomendada a ingestão de álcool durante o tratamento continuado com diazepam devido à inibição aditiva do SNC e potenciação do efeito sedativo (ver secção 4.4). Este facto afeta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. O diazepam, o álcool e outros depressores do SNC (barbitúricos, analgésicos de ação central, etc.) potenciam-se reciprocamente

As substâncias que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem intensificar a atividade das benzodiazepinas. Este efeito também se aplica às benzodiazepinas que são metabolizadas apenas por conjugação, ainda que em menor grau.

Fenobarbital

Mecanismo: Inibição aditiva do SNC Efeito: Risco aumentado de sedação e depressão respiratória.

Clozapina

Mecanismo: Sinergismo farmacodinâmico.

Efeito: Hipotensão grave, depressão respiratória, inconsciência e paragem cardíaca e/ou respiratória potencialmente fatal. Assim, não se recomenda a utilização concomitante, devendo ser evitada.

Especial precaução com utilização concomitante

Teofilina

Mecanismo: um mecanismo proposto é a ligação competitiva da teofilina aos recetores de adenosina no cérebro.

Efeito: ação de contradição dos efeitos de diazepam, por ex. redução dos efeitos de sedação e psicomotores.

Relaxantes musculares (suxametónio, tubocurarina)

Mecanismo: possível antagonismo farmacodinâmico

Efeito: intensidade modificada do bloqueio neuromuscular

Interações farmacocinéticas

Indutores

Rifamicinas (rifampicina)

Mecanismo: A rifampicina é um indutor potente da CYP3A4 e aumenta substancialmente o metabolismo hepático e a depuração do diazepam. Num estudo com indivíduos saudáveis aos quais foi administrado 600 mg ou 1,2 g de rifampicina por dia, durante 7 dias, a depuração de diazepam aumentou em cerca de 4 vezes. A coadministração com rifampicina resultou concentrações substancialmente reduzidas de diazepam.

Efeito: Efeito reduzido de diazepam. A utilização concomitante de rifampicina e diazepam deve ser evitada.

Carbamazepina

Mecanismo: A carbamazepina é um conhecido indutor da CYP3A4 e aumenta o metabolismo hepático do diazepam. Tal resulta numa depuração plasmática até 3 vezes maior e numa semivida do diazepam mais reduzida.

Efeito: Efeito reduzido de diazepam.

Fenitoína

Mecanismo – efeito sobre o diazepam: a fenitoína é um conhecido indutor da CYP3A4 e aumenta o metabolismo hepático do diazepam.

Mecanismo – efeito sobre a fenitoína: O metabolismo da fenitoína pode ser aumentado ou diminuído ou permanecer inalterado pelo diazepam de um modo imprevisível.

Efeito sobre o diazepam: efeito reduzido do diazepam.

Efeito sobre a fenitoína: concentrações séricas de fenitoína aumentadas ou reduzidas. As concentrações da fenitoína devem ser monitorizadas mais rigorosamente quando diazepam é adicionado ou descontinuado.

Fenobarbital

Mecanismo: Fenobarbital é um conhecido indutor da CYP3A4 e aumenta o metabolismo hepático do diazepam.

Efeito: Efeito reduzido do diazepam.

Inibidores

Antivíricos (atazanavir, ritonavir, delavirdina, efavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Mecanismo: os antivíricos podem inibir a via metabólica da CYP3A4 de diazepam.

Efeito: aumento do risco de sedação e depressão respiratória. Assim, a utilização concomitante deve ser evitada.

Azóis (fluconazol, itraconazol, cetoconazol, voriconazol)

Mecanismo: Aumento da concentração plasmática das benzodiazepinas, devido à inibição da via metabólica da CYP3A4 e/ou da CYP2C19.

Fluconazol: A coadministração com 400 mg de fluconazol no primeiro dia e 200 mg no segundo dia aumentou em 2,5 vezes a AUC de uma dose oral única de 5 mg de diazepam e prolongou a semivida de 31 para 73 horas.

Voriconazol: Um estudo com indivíduos saudáveis verificou que 400 mg de voriconazol duas vezes por dia no primeiro dia e 200 mg duas vezes por dia no segundo dia aumentou em 2,2 vezes a AUC de uma dose oral única de 5 mg e prolongou a semivida de 31 para 61 horas.

Efeito: Aumento do risco de efeitos indesejáveis e toxicidade de benzodiazepinas. A utilização concomitante deve ser evitada ou a dose de diazepam reduzida.

Fluvoxamina

Mecanismo: a fluvoxamina inibe a CYP3A4 e a CYP2C19 que conduz à inibição do metabolismo oxidativo do diazepam. A coadministração com fluvoxamina resulta numa semivida aumentada e em concentrações plasmáticas aumentadas (AUC) do diazepam.

Efeito: Sonolência, desempenho psicomotor e memória reduzidos. Preferencialmente, as benzodiazepinas que são metabolizadas através da via não-oxidativa devem ser utilizadas como alternativa.

Especial precaução com utilização concomitante

Indutores

Corticosteroides

Mecanismo: Utilização crónica de corticosteroides podem causar um aumento do metabolismo do diazepam devido à indução da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450 ou das enzimas responsáveis pela glucuronidação.

Efeito: Efeitos reduzidos do diazepam.

Inibidores

Cimetidina

Mecanismo: A cimetidina inibe o metabolismo hepático do diazepam, reduzindo a sua depuração e prolongando a semivida. Num estudo em que foram administradas 300 mg de cimetidina quatro vezes por dia durante 2 semanas, verificou-se que o nível plasmático combinado de diazepam e o seu metabolito ativo, desmetildiazepam, aumentou em 57%, embora os tempos de reação e outros testes motores e intelectuais não foram afetados.

Efeitos: Aumento da ação de diazepam e aumento do risco de sonolência.

Pode ser necessária redução da dose de diazepam.

Omeprazol

Mecanismo: O omeprazol inibe a via metabólica da CYP2C19 de diazepam. O omeprazol prolonga a semivida de eliminação do diazepam e aumenta as concentrações plasmáticas (AUC) de diazepam aproximadamente entre 30% - 120%. O efeito é observado em metabolizadores extensivos da CYP2C19 mas não em metabolizadores lentos, com uma depuração tardia de diazepam.

Efeitos: Aumento da ação de diazepam. Pode ser necessária a redução da dose de diazepam.

Esomeprazol

Mecanismo: O esomeprazol inibe a via metabólica da CYP2C19 de diazepam. A coadministração com esomeprazol resulta numa semivida prolongada e num aumento nas concentrações plasmáticas (AUC) de diazepam em aproximadamente 80%.

Efeitos: Aumento do efeito de diazepam. Pode ser necessária a redução da dose de diazepam.

Isoniazida

Mecanismo: A isoniazida inibe a via metabólica da CYP2C19 e CYP3A4 de diazepam. A coadministração com 90 mg de isoniazida duas vezes por dia durante 3 dias resultou num prolongamento da semivida de eliminação de diazepam e num aumento da concentração plasmática (AUC) de diazepam de 35%.

Efeitos: Aumento do efeito de diazepam.

Itraconazol

Mecanismo: Aumento da concentração plasmática de diazepam devido à inibição da via metabólica da CYP3A4. Num estudo com indivíduos saudáveis a receber 200 mg de itraconazol por dia durante 4 dias aumentou a AUC de uma dose oral única de 5 mg de diazepam, em cerca de 15%, mas não houve qualquer interação clinicamente significativa, tal como demonstrado pelos testes de desempenho psicomotor.

Efeitos: Possível aumento do efeito de diazepam.

Fluoxetina

Mecanismo: A fluoxetina inibe o metabolismo de diazepam através da CYP2C19 e de outras vias, resultando em concentrações plasmáticas elevadas e depuração reduzida de diazepam.

Efeitos: Efeito aumentado de diazepam. A utilização concomitante deve ser rigorosamente monitorizada.

Dissulfiram

Mecanismo: Metabolismo reduzido de diazepam conduzindo a uma semivida prolongada e aumento das concentrações plasmáticas de diazepam. A eliminação dos metabolitos N-desmetil do diazepam é retardado, podendo resultar em efeitos sedativos significativos.

Efeitos: Aumento do risco da inibição do SNC tal como a sedação.

Contracetivos orais

Mecanismo – efeito sobre o diazepam: inibição do metabolismo oxidativo do diazepam.

Mecanismo efeito sobre contracetivos orais: tem-se verificado que a coadministração de diazepam e dos contracetivos combinados orais causam hemorragia de privação. Desconhece-se o mecanismo desta reação.

Efeito sobre o diazepam: aumento dos efeitos do diazepam.

Efeito sobre contracetivos orais: hemorragia de interrupção, mas não foram reportadas quaisquer falhas contracetivas.

Sumo de toranja

Mecanismo: Considera-se que o sumo de toranja inibe a CYP3A4 e aumenta a concentração plasmática de diazepam. A Cmax aumenta em 1,5 vezes e a AUC em 3,2 vezes.

Efeito: Possível aumento do efeito de diazepam.

Outros

Cisaprida:

Mecanismo: Absorção acelerada de diazepam.

Efeito: Aumento temporário dos efeitos sedativos de diazepam administrado por via oral.

Levodopa

Mecanismo: Desconhecido.

Efeito: A utilização concomitante com diazepam resultou em efeitos reduzidos da levodopa num pequeno número de casos notificados.

Ácido valproico

Mecanismo: o valproato desloca o diazepam dos seus locais de ligação à albumina plasmática e inibe o seu metabolismo.

Efeito: Aumento das concentrações séricas do diazepam.

Cetamina

Mecanismo: devido a processos oxidativos similares, o diazepam inibe competitivamente o metabolismo da cetamina. A pré-medicação com diazepam conduz a uma semivida prolongada da cetamina com efeito potenciado como resultado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil

Qualquer mulher que deseje engravidar ou suspeite estar grávida, deve ser alertada para contactar o médico relativamente à interrupção do tratamento.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de diazepam em mulheres grávidas.

Se por razões médicas, o diazepam for administrado durante a última fase da gravidez, ou durante o trabalho de parto em doses elevadas, podem ser esperados efeitos no recém-nascido, tais como hipotermia, hipotonia ("Floppy Infant Syndrome"), ritmo cardíaco irregular, problemas de sucção e depressão respiratória moderada, devido à ação farmacológica do diazepam.

Além disso, os recém-nascidos de mães que tomaram benzodiazepinas de modo regular, durante a última fase da gravidez, podem desenvolver dependência física e podem, de algum modo, estar em risco de desenvolver sintomas de privação no período pós natal.

Estudos realizados em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Diazepam deve apenas ser utilizado em mulheres a amamentar sob estrita indicação.

Amamentação

Diazepam é excretado no leite materno. Diazepam não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Estudos efetuados em animais demonstraram uma redução na taxa de gravidez e uma redução no número de crias sobreviventes em ratos, em doses elevadas. Não existem dados em humanos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Diazepam afeta significativamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Isto resulta, normalmente, de competências motoras alteradas, sonolência, amnésia, concentração alterada e cansaço (ver secção 4.8).

O efeito pode ser observado imediatamente após o início do tratamento e pode prolongar-se durante vários dias após a descontinuação devido à longa semivida de diazepam.

Dadas as características farmacocinéticas, após a administração do Stesolid a duração de ação do diazepam é relativamente curta, inferior a 1 hora, pelo que este fenómeno se torna pouco relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis do diazepam, tal como de outras benzodiazepinas, estão dependentes da dose de administrada e da concentração plasmática atingida. No entanto, no caso do Stesolid e nas doses recomendadas, não são atingidas concentrações sanguíneas que justifiquem o aparecimento de outros efeitos, para além de uma sedação.

Sonolência durante o dia, confusão emocional, capacidade de reação diminuída (alerta reduzido), confusão, fadiga, cefaleias, tonturas, fraqueza muscular, ataxia, visão dupla. Estes fenómenos ocorrem predominantemente no início da terapêutica

e, em geral, desaparecem com a continuação do tratamento. Em doentes idosos, poderão ocorrer problemas de confusão com níveis de doses elevadas. Existe um risco aumentado de quedas e fraturas associadas em doentes idosos a utilizarem benzodiazepinas.

Foram reportados casos de aumento de salivação e secreção brônquica, particularmente em crianças.

Outros efeitos adversos, como problemas gastrointestinais, alterações da libido, alterações hematológicas, hipotensão ou reações cutâneas, foram referidos ocasionalmente.

Amnésia

Amnésia anterógrada pode ocorrer com dosagens terapêuticas, o risco aumenta nas dosagens mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados (ver secção 4.4).

Depressão

Uma depressão pré-existente pode ser revelada durante a utilização de benzodiazepinas.

Reações psiquiátricas e paradoxais

Reações de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusões, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos de comportamento sabe-se estarem associados à utilização das benzodiazepinas e dos agentes semelhantes às benzodiazepinas podem mesmo ser graves com este fármaco. São mais comuns nas crianças e nos idosos.

Dependência

O uso crónico (mesmo em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física e psíquica: a interrupção da terapêutica pode dar origem ao síndrome de abstinência ou ao fenómeno de rebound (ver secção 4.4). Pode ocorrer dependência psíquica. Tem sido reportado uso abusivo das benzodiazepinas.

As frequências de eventos adversos encontram-se classificados de acordo com o seguinte:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)

Muito raros ($< 1/10,000$)

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Efeitos indesejáveis
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Anafilaxia.
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Confusão
	Raros	Reações psiquiátricas e paradoxais tais como excitação, inquietação, agitação,

		irritabilidade, agressividade, ilusão, raiva, alucinações, psicoses, perda de memória, pesadelos, comportamento inapropriado e outros efeitos adversos comportamentais. a Fraqueza emocional, diminuição do estado de alerta e depressão. b
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Sonolência
	Frequentes	Ataxia, capacidade motora alterada, tremores.
	Pouco frequentes	Amnésia anterógrada c Dificuldades de concentração, problemas de equilíbrio, tonturas, dor de cabeça, problemas de discurso.
	Raros	Perda de consciência, insônia, disartria
Afeções oculares	Desconhecido	Problemas de visão reversíveis: visão embaçada, diplopia, nistagmo.
Cardiopatias	Raros	Bradicardia, falência cardíaca incluindo paragem cardíaca.
Vasculopatias	Raros	Hipotensão, síncope.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Depressão respiratória
	Raros	Paragem respiratória, aumento da secreção brônquica.
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Problemas gastrointestinais (náusea, vômitos, obstipação, diarreia), aumento da secreção salivar
	Raros	Boca seca, aumento do apetite
Afeções hepatobiliares	Raros	Icterícia, alterações dos parâmetros hepáticos (elevação da ALT, AST, fosfatase alcalina)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Reações alérgicas da pele (comichão, eritema, erupção cutânea)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Miastenia
Doenças renais e urinárias	Raros	Retenção urinária, incontinência
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Raros	Ginecomastia, impotência, libido reduzida ou aumentada.
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Fadiga, sintomas de privação (ansiedade, pânico, palpitações, sudorese, tremores, perturbações gastrointestinais, irritabilidade, agressividade, percepção sensorial alterada, espasmos musculares, mal-estar geral, perda de apetite, psicose paranoica, delírio e ataques epilépticos. d

Exames complementares de diagnóstico	Muito raros	Elevação das transaminases

a Ocorrem com a utilização de benzodiazepinas ou agentes do tipo benzodiazepinas. Estas reações podem ser bastante graves. É mais provável que ocorram em crianças e idosos. O diazepam deve ser descontinuado caso ocorram estes sintomas (ver secção 4.4):

b A depressão pré-existente pode ser desmascarada durante a utilização de benzodiazepinas.

c Pode ocorrer com a utilização de doses terapêuticas, o risco aumenta com dosagens mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamento inapropriado (ver secção 4.4):

d A probabilidade e grau de gravidade de sintomas de privação depende da duração do tratamento, nível de dose e grau de dependência.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em todos os casos de sobredosagem, deve avaliar-se se os múltiplos agentes estão envolvidos, por exemplo, numa tentativa de suicídio. Os sintomas de sobredosagem são mais pronunciados na presença de álcool ou fármacos que causem depressão no sistema nervoso central.

Tal como com outras benzodiazepinas, a sobredosagem não coloca a vida em risco, exceto se utilizadas em associação com outras substâncias depressoras do SNC (incluindo o álcool).

No entanto, atendendo à via de administração e à limitada capacidade da ampola retal reter e absorver mais do que um volume limitado, não é fácil surgir uma sobredosagem significativa com o Stesolid.

Sintomas

A sobredosagem com benzodiazepinas manifesta-se em geral por depressão do SNC de grau variado, podendo ir da sonolência ao coma. Em situações ligeiras, os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia; em casos mais graves, os sintomas podem incluir ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, raramente coma, e muito raramente morte.

Tratamento

No tratamento destas situações, deve ter-se em conta que podem ter sido ingeridos vários fármacos.

A terapêutica é sintomática. Deve ser dada particular atenção às funções respiratória e cardíaca, nos cuidados intensivos.

O flumazenil pode ser utilizado como antídoto.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico: 2.9.1. Sistema Nervoso Cerebrospinal. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos.

Código ATC: N05BA01

O diazepam, embora seja uma benzodiazepina de ação predominantemente ansiolítica, tem também um marcado efeito anticonvulsivante e miorrelaxante. Tal como sucede com qualquer outra benzodiazepina, a elevação da dose administrada acentua o seu efeito depressor do Sistema Nervoso Central (SNC), manifestando-se gradualmente por sedação, hipnose, ataxia e outros efeitos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Stesolid é uma solução para administração retal, através da qual o diazepam é muito rapidamente absorvido, apresentando uma biodisponibilidade de 50%, segundo alguns autores, ou de 100%, segundo outros.

A concentração plasmática máxima é atingida ao fim de 10 a 15 minutos. A ligação às proteínas plasmáticas situa-se entre os 96-98%.

O volume de distribuição em indivíduos normais é de 1,2 l/kg enquanto que em idosos é de 2,0 l/kg.

O tempo de semivida no adulto varia entre as 20-50 horas, enquanto que no idoso pode variar entre as 70-100 horas. Em crianças prematuras, o tempo de semivida varia entre as 40-110 horas, nos recém-nascidos é cerca de 30 horas e em crianças com idade superior a 1 ano é cerca de 20 horas.

O metabolito ativo do diazepam apresenta um tempo de semivida entre 2 a 4 dias.

A eliminação do diazepam é efetuada por via renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Estudos de toxicidade crónica em animais não demonstraram sinais de alterações induzidas pelo fármaco. O efeito carcinogénico do diazepam não foi estudado em animais em estudos de longo termo. Vários estudos sugerem um fraco efeito mutagénico em doses muito superiores às doses terapêuticas utilizadas no humano.

Não foram observados efeitos teratogénicos em ratos. Em algumas espécies de murganhos observou-se fenda palatina, mas a relação com o diazepam não é evidente. Em estudos peri e pós-natal, foram observadas alterações comportamentais nas gerações descendentes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido benzoico, etanol, propilenoglicol, benzoato de sódio, álcool benzílico e água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens exteriores de cartão contendo 5 bisnagas de polietileno, maleáveis e transparentes, protegidas individualmente em sacos de folhas de alumínio. Cada bisnaga contém um volume de 2,5ml de solução com 5,0 mg de diazepam ou 10,0 mg de diazepam.

6.6 Precauções especiais de manuseamento

Retire a extremidade da bisnaga torcendo-a cuidadosamente 2-3 vezes sem puxar. O doente deverá estar deitado na posição de bruços, tendo uma almofada a suportar a bacia. Uma criança pequena poderá deitar-se sobre os joelhos. Introduza a extremidade da bisnaga no ânus. No caso de crianças dos 0-3 anos de idade introduza apenas a bisnaga até à primeira marca. Durante a administração mantenha sempre a extremidade da bisnaga virada para baixo. Após a introdução, esvazie a bisnaga colapsando-a entre o polegar e o indicador. Retire a bisnaga colapsada. A pequena porção que permanece na bisnaga não irá afetar a dose correta.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700 - 487 Amadora
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 8643544 - 5 cânulas, 5,0 mg

Nº de registo: 8643551 - 5 cânulas, 10,0 mg

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de setembro de 1986

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO