


Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 1 van 14

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Stesolid 5 mg/2,5 ml rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik
Stesolid 10 mg/2,5 ml rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik.

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Stesolid rektiolen bevatten 5 mg/2,5 ml of 10 mg/2,5 ml diazepam per oplossing voor rectaal gebruik.

Hulpstoffen met bekend effect: 37,5 mg benzylalcohol, 2,5 mg benzoëzuur (E210), 122,5 mg natriumbenzoaat (E211) en 1 g propyleenglycol (E1520) per 2,5 ml

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor rectaal gebruik.
Heldere, kleurloze tot gelige vloeistof.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Stesolid rektiolen zijn bijzonder geschikt voor de onmiddellijke behandeling van:

- Status epilepticus
- Koortsconvulsies bij kinderen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor de optimale werking dient de dosering zorgvuldig te worden afgestemd op de individuele patiënt.

De behandeling moet worden gestart met de laagst mogelijke effectieve dosis die past bij de betreffende aandoening.

Status epilepticus:

Volwassenen: bij voorkeur 10 mg per keer, bij onvoldoende werking 20 mg.

Kinderen: Kinderen > 3 jaar 10 mg, kinderen 1–3 jaar 5 mg, kinderen tot 1 jaar 0,5 mg/kg.

Zonodig na 10 minuten herhalen.

Koortsconvulsies: 0,25–0,5 mg/kg.


Kinderen: 10–15 kg: 5 mg (tube tot halverwege inbrengen!); > 15 kg: 10 mg. Zonodig na 10 minuten dosis herhalen. Vervolgens kan de dosering iedere 12 uur worden herhaald.

Volwassenen: 20 mg per keer. Zonodig na 10 minuten nog 10 mg. Bij ouderen de dosering halveren.

Vervolgens kan de dosering iedere 12 uur worden herhaald.

Verminderde nierfunctie

Er is doorgaans geen doseringsaanpassing nodig. Toch is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie met diazepam.

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 2 van 14

Verminderde leverfunctie

Voor personen met cirrose en een verminderde leverfunctie moet de dosering worden verlaagd. Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mogen vanwege het risico op hepatische encefalopathie niet worden behandeld met diazepam (zie rubriek 4.3).

Patiënten met overgewicht

In verschillende studies is aangetoond dat de farmacokinetiek bij patiënten met overgewicht anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. Patiënten met overgewicht hebben een significant langere behandelingstijd nodig dan patiënten met een normaal gewicht voordat de maximale werking van het middel zich voordoet bij langdurige behandeling. Op vergelijkbare wijze kunnen ook het therapeutisch effect en bijwerkingen, waaronder ontwenningverschijnselen, gedurende een langere tijd aanhouden na staken van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor benzodiazepinen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Myasthenia gravis.
- Slaapapneusyndroom.
- Ernstige leverinsufficiëntie.
- Ernstige respiratoire insufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gelijktijdig gebruik van alcohol/CZS kalmerende middelen

Gelijktijdig gebruik van diazepam met alcohol en/of CZS kalmerende middelen dient te worden vermeden. Door dergelijk gelijktijdig gebruik kunnen de klinische effecten van diazepam groter zijn en mogelijk zelfs leiden tot ernstige sedatie, klinisch relevante respiratoire en/of cardiovasculaire depressie (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van opioïden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepines en opioïden kan leiden tot ernstige sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden (zie rubriek 4.5). Beperk het gelijktijdig voorschrijven van deze geneesmiddelen tot gebruik bij patiënten voor wie de alternatieve behandelingsopties ontoereikend zijn en beperk de doseringen en tijdsduur tot het vereiste minimum. Volg de patiënten op tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie.

Medische voorgeschiedenis van alcohol- of drugsverslaving


Bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsverslaving mag diazepam alleen met de grootste terughoudendheid worden gebruikt.

Tolerantie

Enig verlies van de werkzaamheid van de hypnotische effecten van benzodiazepinen kan optreden na herhaald gebruik van een paar weken.

Afhankelijkheid

Behandeling met diazepam kan leiden tot mentale of fysieke afhankelijkheid. Het risico hierop neemt toe met de dosering en de duur van de behandeling en is ook groter bij patiënten met een voorgeschiedenis van alcohol- of drugsverslaving of bij patiënten met persoonlijkheidsstoornissen. Bij deze patiënten is regelmatige controle van cruciaal belang; routinematige herhaalrecepten dienen te worden vermeden en de behandeling dient geleidelijk te worden ontwend.

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 3 van 14

Ontwenning

Wanneer een patiënt eenmaal fysieke afhankelijkheid heeft ontwikkeld, zal abrupte beëindiging van de behandeling gepaard gaan met ontwenningssverschijnselen. Deze kunnen bestaan uit hoofdpijn, spierpijn, extreme angsten, gespannenheid, rusteloosheid, verwardheid en prikkelbaarheid. In ernstige gevallen kunnen de volgende symptomen optreden: derealisatie, depersonalisatie, hyperacusis, doof gevoel en tintelingen in de ledematen, overgevoeligheid voor licht, geluid en aanraking, hallucinaties en epileptische aanvallen.

Rebound-insomnie en -angst: een tijdelijk syndroom, waarbij de symptomen die aanleiding gaven tot behandeling met een benzodiazepine in versterkte mate terugkeren, kan zich voordoen tijdens het ontwennen van de behandeling. Dit kan gepaard gaan met andere reacties waaronder stemmingswisselingen, angst of slaapstoornissen en rusteloosheid. Aangezien de kans op ontwenningss-/reboundverschijnselen groter is na abrupt staken van de behandeling, wordt het aanbevolen de dosering geleidelijk te verminderen.

Bij patiënten met epilepsie of andere patiënten met een voorgeschiedenis van aanvallen kan abrupt staken van de behandeling met diazepam leiden tot convulsies of een epileptische toestand. Convulsies na abrupt staken kunnen worden waargenomen bij personen met alcohol- of drugsverslaving. Staken van de behandeling dient geleidelijk te worden doorgevoerd om het risico op ontwenningssverschijnselen zo klein mogelijk te houden.

Duur van de behandeling

De behandelingsduur dient zo kort mogelijk te zijn (zie rubriek 4.2), afhankelijk van de indicatie. De patiënt moet na een periode van maximaal 4 weken worden onderzocht en nadien op regelmatige basis, om te bepalen of voortzetting van de behandeling noodzakelijk is, met name wanneer de patiënt symptoombvrij is. In het algemeen mag de behandeling niet langer duren dan 8 tot 12 weken, inclusief afbouwperiode. Verlenging tot na genoemde perioden mag niet plaatsvinden zonder de situatie opnieuw te beoordelen.


Het kan nuttig zijn om de patiënt aan het begin van de behandeling te vertellen dat de behandeling van beperkte duur zal zijn en precies uit te leggen hoe de dosering stap voor stap zal worden verminderd. Het is bovendien belangrijk dat de patiënt op de hoogte is van de mogelijkheid van reboundverschijnselen, zodat de angst voor het eventueel optreden van dergelijke symptomen bij het beëindigen van de behandeling zoveel mogelijk beperkt wordt. Er zijn aanwijzingen dat er zich bij benzodiazepinen met een korte werkingsduur ontwenningssverschijnselen kunnen voordoen binnen het doseringsinterval, vooral bij hoge doseringen.

Bij gebruik van benzodiazepinen met een lange werkingsduur is het belangrijk ervoor te waarschuwen dat deze niet mogen worden vervangen door een benzodiazepine met korte werkingsduur, aangezien dan ontwenningssverschijnselen kunnen optreden.

Amnesie

Er dient rekening mee gehouden te worden dat benzodiazepinen zelfs bij gebruik binnen de normale bandbreedte voor dosering kunnen leiden tot anterograde amnesie, hoewel dit vooral wordt waargenomen bij hogere doseringen. Deze aandoening doet zich het meest voor enkele uren na het innemen van het middel. Om het risico hierop te verkleinen dienen patiënten te zorgen voor een ononderbroken slaap van 7 tot 8 uur (zie ook rubriek 4.8). Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag.

Psychiatrische en paradoxale reacties

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 4 van 14

Er is melding gemaakt van paradoxale reacties (zoals rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waandenkbeelden, woedeaanvallen, nachtmerries, hallucinaties, psychosen, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen) op het gebruik van benzodiazepinen. Dergelijke reacties komen vaker voor bij kinderen en oudere patiënten. Indien deze reacties voorkomen moet de behandeling worden gestaakt.

Specifieke groepen patiënten

Benzodiazepinen dienen niet bij kinderen te worden toegepast zonder dat de noodzaak daartoe zorgvuldig is onderzocht; de behandelingsduur moet zoveel mogelijk worden beperkt. De veiligheid en effectiviteit van diazepam bij pediatrie patiënten jonger dan 6 maanden is niet vastgesteld.

Oudere en verzwakte patiënten dienen met een lagere dan de gebruikelijke dosering te worden behandeld (zie rubriek 4.2). Vanwege de spierverslappende werking bestaat er een risico op vallen en als gevolg daarvan heupfracturen bij ouderen.

Ook voor patiënten met chronische respiratoire insufficiëntie wordt een lagere dosering aanbevolen vanwege het risico op respiratoire depressie.

Benzodiazepinen zijn niet geïndiceerd om patiënten met ernstige leverinsufficiëntie te behandelen omdat deze middelen encefalopathie in de hand kunnen werken. Bij patiënten met een chronische leverziekte kan het nodig zijn de dosering te verlagen.

Bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie moeten de gebruikelijke voorzorgsmaatregelen in acht worden genomen. Bij nierfalen is de halfwaardetijd van diazepam niet klinisch significant anders en doorgaans is het niet nodig om de dosering aan te passen.

Benzodiazepinen worden niet aanbevolen voor de primaire behandeling van psychotische aandoeningen.

Benzodiazepinen mogen niet alleen worden gebruikt ter behandeling van depressie of angst die in verband wordt gebracht met depressie (bij dergelijke patiënten kan dit suïcide in de hand werken).

Potentieel suïcidale personen mogen geen toegang hebben tot grote hoeveelheden diazepam, vanwege het risico op overdosering.

Stesolid rektiolen bevat benzoëzuur en benzoaten

Benzoëzuur/natriumbenzoaat kan plaatselijk irritatie veroorzaken en kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.


Stesolid rektiolen bevat benzylalcohol

Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Als diazepam met andere centraal werkende middelen wordt gebruikt, dan moet zorgvuldig rekening worden gehouden met de farmacologie van de toegepaste middelen, vooral bij samenstellingen die de werking van diazepam kunnen versterken of die door diazepam worden versterkt, zoals neuroleptica, anxiolytica/sedativa, hypnotica, antidepressiva, anti-epileptica, sedatieve antihistaminica, antipsychotica, anesthetica voor algehele narcose en narcotische analgetica. Dit gelijktijdig gebruik

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 5 van 14

kan de sedatieve werking versterken en depressie van de respiratoire en cardiovasculaire functies veroorzaken. Gelijktijdig gebruik van narcotische analgetica kan het eufore effect versterken, wat psychische afhankelijkheid in de hand kan werken.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

Alcohol

Tijdens de behandeling met diazepam mag geen alcohol worden gebruikt vanwege de additieve CZS-inhibitie en de versterkte sedatie (zie rubriek 4.4).

Fenobarbital

Mechanisme: Additieve CZS inhibitie.

Effect: Verhoogd risico op sedatie en respiratoire depressie.

Clozapine

Mechanisme: Farmacodynamische synergie.

Effect: Ernstige hypotensie, respiratoire depressie, bewusteloosheid en potentieel fatale adem- en/of hartstilstand. Daarom wordt gelijktijdig gebruik afgeraden en dient te worden voorkomen.

Speciale aandacht voor gelijktijdig gebruik met

Theofylline

Mechanisme: Een denkbaar mechanisme is competitieve binding van theofylline aan adenosinereceptoren in de hersenen.

Effect: Tegenwerking van de farmacodynamische werking van diazepam, bijvoorbeeld vermindering van sedatie en psychomotorische effecten.

Spijrelaxantia (suxamethonium, tubocurarine)

Mechanisme: Mogelijk farmacodynamisch antagonisme.

Effect: Gemodificeerde intensiteit van neuromusculaire blokkade.

Farmacokinetische interacties

Diazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt tot stand gebracht door CYP3A4- en CYP2C19-isoenzymen. Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. CYP3A4- en/of CYP2C19-remmers kunnen de oorzaak zijn van verhoogde concentraties diazepam, terwijl enzym-inducerende middelen zoals rifampicine, Sint-Janskruid en bepaalde anti-epileptica kunnen leiden tot verlaagde plasmaconcentraties van diazepam.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen


Induceerders

Rifampicine (rifampicine)

Mechanisme: Rifampicine is een krachtige CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme en de klaring van diazepam substantieel. In een studie onder gezonde proefpersonen die gedurende 7 dagen 600 mg of 1,2 g rifampicine kregen toegediend, was de klaring van diazepam ongeveer vier maal hoger. Gelijktijdige toediening met rifampicine veroorzaakt substantieel verlaagde concentraties diazepam.

Effect: Verminderde werking van diazepam. Gelijktijdig gebruik van rifampicine en diazepam dient te worden vermeden.

Carbamazepine

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 6 van 14

Mechanisme: Carbamazepine is een bekende CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam. Dit kan leiden tot een drie maal grotere plasmaklaring en een kortere halfwaardetijd van diazepam.

Effect: Verminderde werking van diazepam.

Fenytoïne

Mechanisme – effect op diazepam: Fenytoïne is een bekende CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam.

Mechanisme – effect op fenytoïne: Het metabolisme van fenytoïne kan door diazepam op onvoorspelbare wijze worden versterkt, afgezwakt of niet worden beïnvloed.

Effect op diazepam: Verminderde werking van diazepam.

Effect op fenytoïne: Verhoogde of verlaagde serumconcentratie van fenytoïne. De concentraties fenytoïne dienen vaker te worden gecontroleerd als ook of meer diazepam wordt gegeven of als de behandeling met diazepam wordt gestaakt.

Fenobarbital

Mechanisme: Fenobarbital is een bekende CYP3A4-induceerder en deze verhoogt het hepatische metabolisme van diazepam.

Effect: Verminderde werking van diazepam.

Remmers

Antivirale middelen (zoals atazanavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, indinavir, nelfinavir of saquinavir)

Mechanisme: Antivirale middelen kunnen de CYP3A4 -stofwisselingsroute voor diazepam remmen.

Effect: Verhoogd risico op sedatie en respiratoire depressie. Daarom dient gelijktijdig gebruik te worden vermeden.

Azolen (fluconazol, itraconazol, ketoconazol of voriconazol)

Mechanisme: Verhoogde plasmaconcentratie van benzodiazepinen als gevolg van remming van de CYP3A4- en/of CYP2C19-stofwisselingsroute.

Fluconazol: Bij gelijktijdige toediening met 400 mg fluconazol op de eerste dag en 200 mg op de tweede dag werd de AUC van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg diazepam 2,5 maal hoger en de halfwaardetijd nam toe van 31 tot 73 uur.

Voriconazol: In een studie bij gezonde proefpersonen is aangetoond dat bij tweemaal daags 400 mg voriconazol op de eerste dag en tweemaal daags 200 mg op de tweede dag de AUC van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg diazepam 2,2 maal hoger werd en de halfwaardetijd toenam van 31 tot 61 uur.


Effect: Toegenomen risico op bijwerkingen en toxiciteit van benzodiazepine. Gelijktijdig gebruik dient te worden vermeden of de dosis diazepam moet worden verlaagd.

Fluvoxamine

Mechanisme: Fluvoxamine remt zowel CYP3A4 als CYP2C19, waardoor de het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt geremd. Gelijktijdige toediening met fluvoxamine leidt tot een verlenging van de halfwaardetijd en tot ongeveer 190% verhoogde plasmaconcentraties (AUC) van diazepam.

Effect: Sufheid, verminderd psychomotorisch vermogen en verminderde werking van het geheugen. Daarom moeten bij voorkeur benzodiazepinen worden gegeven die langs niet-oxidatieve stofwisselingsroute worden gemetaboliseerd.

Speciale aandacht voor gelijktijdig gebruik met Induceerders

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 7 van 14

Corticosteroiden

Mechanisme: Chronisch gebruik van corticosteroiden kan leiden tot een verhoogd metabolisme van diazepam als gevolg van de inductie van cytochroom P450 isoenzym CYP3A4 of van enzymen die verantwoordelijk zijn voor glucuronidatie.

Effect: Verminderde werking van diazepam.

Remmers

Cimetidine

Mechanisme: Cimetidine remt het hepatisch metabolisme van diazepam, het vermindert de klaring en verlengt de halfwaardetijd ervan. In een studie waarbij gedurende 2 weken vier maal daags 300 mg cimetidine werd gegeven was de gecombineerde plasmaconcentratie van diazepam en zijn actieve metaboliet verhoogd met 57%, maar de reactiesnelheid en andere motorische en psychologische tests werden niet beïnvloed.

Effecten: Verhoogde werking van diazepam en een verhoogd risico op sufheid. Het kan noodzakelijk zijn de dosis diazepam te verlagen.

Omeprazol

Mechanisme: Omeprazol remt de CYP2C19-stofwisselingsroute voor diazepam. Omeprazol verlengt de eliminatiehalfwaardetijd van diazepam en verhoogt de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam met ongeveer 30-120%. Dit effect werd waargenomen bij snelle CYP2C19-metaboliseerders, maar niet bij langzame metaboliseerders met een lage klaring van diazepam.

Effecten: Verhoogde werking van diazepam. Het kan noodzakelijk zijn de dosis diazepam te verlagen.

Esomeprazol

Mechanisme: Esomeprazol remt de CYP2C19-stofwisselingsroute voor diazepam. Gelijktijdige toediening met esomeprazol leidt tot een verlenging van de halfwaardetijd en tot een verhoging van de plasmaconcentraties (AUC) van diazepam met ongeveer 80%.

Effect: Verhoogde werking van diazepam. Het kan noodzakelijk zijn de dosis diazepam te verlagen.

Isoniazide

Mechanisme: Isoniazide remt de CYP2C19- en CYP3A4-stofwisselingsroutes voor diazepam. Gelijktijdige toediening met twee maal daags 90 mg isoniazide gedurende 3 dagen leidde tot een verlengde eliminatiehalfwaardetijd en een met 35% verhoogde plasmaconcentratie (AUC) van diazepam.

Effect: Verhoogde werking van diazepam.

Itraconazol


Mechanisme: Verhoogde plasmaconcentratie van diazepam als gevolg van remming van de CYP3A4-stofwisselingsroute. In een studie onder gezonde proefpersonen die gedurende 4 dagen 200 mg itraconazol kregen toegediend was de AUC van een enkelvoudige dosis van 5 mg diazepam ongeveer 15% hoger, maar in tests van het psychomotorisch vermogen werd geen klinisch significante interactie vastgesteld.

Effect: Mogelijk verhoogde werking van diazepam.

Fluoxetine

Mechanisme: Fluoxetine remt het metabolisme van diazepam via CYP2C19- en andere stofwisselingsroutes, waardoor plasmaconcentraties van diazepam worden verhoogd en de klaring ervan wordt verlaagd.

Effect: Verhoogde werking van diazepam. Gelijktijdig gebruik dient nauwgezet te worden gevolgd.

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 8 van 14

Disulfiram

Mechanisme: Vermindert metabolisme van diazepam met als gevolg een verlengde halfwaardetijd en een verhoogde plasmaconcentratie van diazepam. De eliminatie van de N-desmethylmetabolieten van diazepam is vertraagd, waardoor opvallende sedatieve effecten kunnen optreden.

Effect: Verhoogd risico op CZS-inhibitie, zoals sedatie.

Orale anticonceptiva

Mechanisme – effect op diazepam: Remming van het oxidatieve metabolisme van diazepam.

Mechanisme – effect op orale anticonceptiva: Van gelijktijdige toediening van diazepam en gecombineerde orale anticonceptiva is bekend dat dit kan leiden tot doorbraakbloedingen. Het mechanisme achter deze reactie is onbekend.

Effect op diazepam: Verhoogde werking van diazepam.

Effect op orale anticonceptiva: Doorbraakbloeding, maar er is geen melding gemaakt van falende werking van de anticonceptiva.

Grapefruitsap

Mechanisme: Er wordt van uitgegaan dat grapefruitsap CYP3A4 inhibeert en de plasmaconcentratie van diazepam verhoogd. De C_{max} wordt 1,5 maal hoger en de AUC 3,2 maal.

Effect: Mogelijk verhoogde werking van diazepam.

Overig

Cisapride

Mechanisme: Versnelde absorptie van diazepam.

Effect: Tijdelijke toename van de sedatieve werking van oraal toegediende diazepam.

Levodopa

Mechanisme: Onbekend.

Effect: Er is melding gemaakt van een klein aantal gevallen van verminderde werking van levodopa bij gelijktijdig gebruik met diazepam.

Valproïnezuur

Mechanisme: Valproaat verdringt diazepam van zijn plek in de plasma-albuminebinding en remt het metabolisme van diazepam.

Effect: Verhoogde serumconcentraties van diazepam.

Ketamine

Mechanisme: Als gevolg van vergelijkbare oxidatieprocessen remt diazepam op competitieve wijze het metabolisme van ketamine. Premedicatie met diazepam leidt tot een verlengde halfwaardetijd van ketamine met een verbeterde werking als resultaat.

Effect: Toegenomen sedatie.


Opioiden

Gelijktijdig gebruik van benzodiazepinen en opioïden kan leiden tot ernstige sedatie, respiratoire depressie, coma en overlijden vanwege het additieve CZS-onderdrukkende effect (zie rubriek 4.4)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen die zwanger willen worden of die vermoeden zwanger te zijn moeten worden aangespoord te overleggen met hun arts over het stoppen van de behandeling.

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 9 van 14

Zwangerschap

Er zijn slechts beperkte gegevens over het gebruik van diazepam bij zwangere vrouwen.

Als diazepam om dwingende medische redenen wordt toegediend tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap of in hoge doseringen in de periode rond de bevalling, dan zijn als gevolg van de farmacologische werking van dit middel effecten te verwachten bij de baby, zoals hypothermie, hypotonie (Floppy Infant Syndrome), onregelmatige hartslag, slecht drinken en matige respiratoire depressie.

Bovendien kunnen baby's van moeders die tijdens de laatste fase van de zwangerschap regelmatig benzodiazepinen hebben gebruikt een fysieke afhankelijkheid ontwikkelen en zij lopen na de geboorte risico op ontwenningsverschijnselen.

In dierproeven is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Diazepam mag alleen op dwingende indicatie worden gebruikt door zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Diazepam wordt uitgescheiden in de moedermelk. Diazepam mag niet gebruikt worden tijdens de periode van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

In dierstudies bij ratten zijn bij hoge doses een afname in het aantal zwangerschappen en een verminderd aantal levende jongen waargenomen. Er zijn geen gegevens met betrekking tot mensen beschikbaar.

Stesolid rektiolen bevatten benzylalcohol. Benzylalcohol kan de placenta passeren. Er moet rekening gehouden worden, na toediening van Stesolid rektiolen vóór of tijdens de bevalling, op mogelijke toxiciteit bij premature baby's.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Diazepam heeft een aanzienlijke invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Dit is doorgaans het gevolg van verminderde motorische vaardigheden, tremor, somnolentie, amnesie, verminderde concentratie en vermoeidheid (zie rubriek 4.8).

Het effect komt voor direct na het begin van de behandeling en kan vanwege de lange halfwaardetijd van diazepam voortduren tot verschillende dagen na het staken van de behandeling.

4.8 Bijwerkingen


Sufheid, afvlakking van de emoties, verminderde waakzaamheid, verwardheid, vermoeidheid, hoofdpijn, duizeligheid, spierzwakte, ataxie of dubbelzien komen hoofdzakelijk voor aan het begin van de behandeling, maar verdwijnen doorgaans bij herhaalde toediening. Bij oudere patiënten komt verwardheid voor bij hogere doseringen. Dit leidt tot een verhoogd risico om te vallen en daardoor op botbreuken bij oudere patiënten die benzodiazepinen gebruiken.

Er is melding gemaakt van verhoogde speeksel- en bronchiale secretie, vooral bij kinderen.

Amnesie

Bij het gebruik van therapeutische doseringen kan anterograde amnesie optreden; het risico hierop is hoger naarmate de dosering hoger is. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

Afhankelijkheid

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 10 van 14

Chronisch gebruik (zelfs bij therapeutische doses) kan aanleiding geven tot het ontstaan van fysieke afhankelijkheid; staken van de behandelingen kan leiden tot ontwenings- en reboundverschijnselen (zie rubriek 4.4). Misbruik van benzodiazepinen is gemeld.

De frequenties van de bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaa ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)


Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeervelden</i>	Leukopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Zeervelden</i>	Anafylaxie.
Psychische stoornissen	<i>Vaa</i>	Verwardheid
	<i>Zelden</i>	Psychiatrische en paradoxale reacties, zoals excitatie, rusteloosheid, agitatie, prikkelbaarheid, agressie, waandenkbeelden, woedeaanvallen, hallucinaties, psychosen, geheugenverlies, nachtmerries, onaangepast gedrag of andere gedragsstoornissen. ¹ afvlakking van de emoties, verminderde waakzaamheid en depressie. ²
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeervaa</i>	Sufheid.
	<i>Vaa</i>	Ataxie, verminderde motorische vaardigheden, tremor.
	<i>Soms</i>	Anterograde amnesie. ³ Concentratieproblemen, evenwichtsstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn, onduidelijk spreken.
	<i>Zelden</i>	Bewusteloosheid, insomnie, dysartrie.
Oogaandoeningen	<i>Niet bekend</i>	Reversibele zichtstoornissen: wazig zicht, diplopie, nystagmus.
Hartaandoeningen	<i>Zelden</i>	Bradycardie, hartfalen inclusief hartstilstand.
Bloedvataandoeningen	<i>Zelden</i>	Hypotensie, syncope.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms</i>	Respiratoire depressie.
	<i>Zelden</i>	Ademstilstand, verhoogde bronchiale secretie.
Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Soms</i>	Maagdarmstelselaandoeningen (misselijkheid, braken, diarree), verhoogde speekselsecretie.
	<i>Zelden</i>	Droge mond, toegenomen eetlust.
Lever- en galaandoeningen	<i>Zelden</i>	Geelzucht, veranderingen in hepatische parameters (verhoging van ALAT, ASAT, alkalische fosfatase).
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms</i>	Allergische huidreacties (jeuk, erytheem, uitslag).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Soms</i>	Myasthenia.
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Zelden</i>	Urineretentie, incontinentie.
Voortplantingsstelsel- en	<i>Zelden</i>	Gynaecomastie, impotentie, toe- of afgenomen

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 11 van 14

borstaandoeningen		libido.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Vaak</i>	Vermoeidheid, ontweningsverschijnselen (angst, paniek, palpitaties, zweten, tremor, maagdarmsstelselaandoeningen, prikkelbaarheid, agressie, verstoorde zintuiglijke waarneming, spierspasmen, algemene malaise, verlies van eetlust, paranoïde psychose, delirium en epileptische aanvallen). ⁴
Onderzoeken	<i>Zeer zelden</i>	Verhoogde transaminasespiegels.

¹ Van deze reacties is bekend dat ze voorkomen bij gebruik van benzodiazepinen of hiermee verwante middelen. Deze reacties kunnen vrij ernstig zijn. De kans dat deze effecten optreden is het grootst bij kinderen en ouderen. Als deze symptomen zich voordoen dient de behandeling met diazepam te worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

² Al bestaande depressie kan tijdens gebruik van benzodiazepine aan het licht komen.

³ Kan optreden bij het gebruik van therapeutische doseringen; het risico hierop is hoger naarmate de dosering hoger is. Amnestische effecten kunnen in verband worden gebracht met ongepast gedrag (zie rubriek 4.4).

⁴ De kans op en de ernst van de ontweningsverschijnselen hangen af van de behandelduur, de dosering en de mate van afhankelijkheid.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Bij iedere voorkomende overdosering dient er onderzoek gedaan te worden naar het gebruik van meerdere middelen, bijvoorbeeld bij een suïcidepoging. De symptomen van overdosering zijn in combinatie met alcohol of drugs meer uitgesproken en veroorzaken een depressie in het centraal zenuwstelsel.


Symptomen:

Bij lichte overdosering zijn de symptomen sufheid, mentale verwardheid en lethargie. In ernstiger gevallen zijn de symptomen onder andere ataxie, dysartrie, hypotensie en hypotonie. Ernstige overdosering kan leiden tot centrale circulatoire en respiratoire depressie (cyanose, verlies van bewustzijn leidend tot respiratoir falen, hartstilstand) en coma. Opname op de intensive care is vereist. In de herstelfase van een overdosis is melding gemaakt van ernstige agitatie.

Behandeling:

Na een overdosis van orale benzodiazepinen moet men de patiënt laten braken (binnen een uur) als deze bij bewustzijn is, of moet een maagspoeling worden verricht (met bescherming van de luchtwegen) als deze buiten bewustzijn is. In een vroeg stadium van intoxicatie kan actieve kool worden toegediend om absorptie te verminderen. De verdere behandeling is symptomatisch en ondersteunend. In de intensive care moet speciale aandacht worden geschonken aan respiratoire en cardiovasculaire functies.

Voor volledige of gedeeltelijke reversie van de sedatieve effecten van benzodiazepinen kan het gebruik van flumazenil een specifieke benzodiazepine-receptorantagonist, worden overwogen. Flumazenil mag alleen onder strikte controle worden toegediend. Vanwege de korte halfwaardetijd

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 12 van 14

van flumazenil kunnen symptomen van benzodiazepine-intoxicatie na verloop van een korte tijd terugkeren. Daarom is het van cruciaal belang dat de klinische toestand van de patiënt nauwlettend wordt gevolgd. Voor bepaalde groepen patiënten kan behandeling met flumazenil zinvol zijn, vooral ter voorkoming van de noodzaak kunstmatige beademing toe te passen. Dit is bijvoorbeeld van toepassing op patiënten met al bestaande respiratoire aandoeningen of dreigende respiratoire insufficiëntie, oudere patiënten en kinderen. Flumazenil is bedoeld als een adjuvans op en niet als vervanging voor de juiste behandeling van een overdosis benzodiazepine.

De inductie van ontwenningssverschijnselen en convulsies vergt aandacht, vooral bij langdurig gebruik van benzodiazepine en gemengde intoxicaties met middelen die de drempel voor aanvallen verlagen (bijvoorbeeld tricyclische antidepressiva).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-epilepticum, ATC-code: N03AE; anxiolyticum, ATC-code: N05BA.

Diazepam is een benzodiazepine-derivaat. De benzodiazepinen oefenen in het centraal zenuwstelsel hun effect uit door binding aan het gamma-aminoboterzuurreceptorcomplex. Benzodiazepinen bevorderen de binding van gamma-aminoboterzuur aan zijn receptor. Deze verhoogde mate van binding leidt tot opening van het chloridekanaal in het receptorcomplex. Hierdoor stijgt het transport van chloride over de celmembraan. Dit alles leidt tot een verminderde prikkelbaarheid van zenuwcellen. Op grond van dit mechanisme worden benzodiazepinen verondersteld hun anti-epileptische, anticonvulsieve, anxiolytische, hypnotische en sederende werking uit te oefenen in de hersenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie


Diazepam wordt snel en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt in 30-90 minuten na orale inname. Bij toediening bij een maaltijd met een matig vetgehalte is de absorptie vertraagd en verminderd. In aanwezigheid van voedsel duurt het gemiddeld ongeveer 45 minuten tot werking merkbaar wordt, terwijl dit in nuchtere toestand 15 minuten in beslag neemt. Ook de gemiddelde tijd tot het bereiken van de piekplasmaconcentratie is in aanwezigheid van voedsel met ongeveer 2,5 uur hoger dan de 1,25 uur in nuchtere toestand. Dit leidt tot een gemiddelde verlaging van C_{max} met 20% en van AUC met 27% (van 15% tot 50%) bij toediening met voedsel.

Distributie

Na orale toediening van 5 mg diazepam wordt een maximum serumconcentratie van ongeveer 176 ng/ml bereikt na ½-1 uur. Verdere distributie leidt tot een aanzienlijke daling van de plasmaconcentratie in 2-4 uur. Diazepam en zijn metabolieten zijn in hoge mate gebonden aan plasmaproteïnen (diazepam 98%).

Diazepam en zijn metabolieten passeren de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière en worden ook teruggevonden in de moedermelk in ongeveer tien keer lagere concentraties dan in het plasma van de moeder (zie rubriek 4.6). Het schijnbaar distributievolume bedraagt 1-2 l/kg.

Biotransformatie

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 13 van 14

Diazepam wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd tot de farmacologisch actieve metabolieten N-desmethyldiazepam, temazepam en oxazepam. Het oxidatieve metabolisme van diazepam wordt tot stand gebracht door CYP3A4- en CYP2C19-isoenzymen. Oxazepam en temazepam worden verder geconjugeerd tot glucuronzuur. De halfwaardetijd voor de biologisch actieve metaboliet N-desmethyldiazepam bedraagt 2-4 dagen.

Eliminatie

De daling van de plasmaconcentratie van diazepam na orale toediening verloopt in twee fasen: een eerste snelle en ruime distributiefase wordt gevolgd door een lange terminale eliminatiefase (halfwaardetijd tot 48 uur). De terminale eliminatiehalfwaardetijd van de actieve metaboliet N-desmethyldiazepam kan oplopen tot 100 uur. Diazepam en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden in geconjugeerde vorm en ongeveer 10% wordt uitgescheiden via de feces. De klaring van diazepam bedraagt 20-30 ml/min.

Farmacokinetiek in bijzondere klinische situaties

De eliminatiehalfwaardetijd kan bij pasgeborenen, ouderen en patiënten met een leverziekte langer zijn.

Bij nierfalen is de halfwaardetijd van diazepam niet klinisch significant anders.

Halfwaardetijd: Oudere patiënten: 70-100 uur. Kinderen: Premature pasgeborenen 40-110 uur; voldragen pasgeborenen ongeveer 30 uur; baby's tot 1 jaar ongeveer 10 uur; ouder dan 1 jaar ongeveer 20 uur.

Patiënten met overgewicht

In verschillende studies is aangetoond dat de farmacokinetiek bij patiënten met overgewicht anders is dan bij patiënten met een normaal gewicht. In een studie waarin de proefpersonen gedurende 30 dagen 's avonds 2 mg diazepam kregen, was de accumulatie vertraagd en de halfwaardetijd voor de geaccumuleerde hoeveelheid diazepam was bij obese proefpersonen verlengd ten opzichte van proefpersonen met een normaal gewicht (7,8 dagen vs. 3,1 dagen). De geaccumuleerde hoeveelheid van de actieve metaboliet desmethyldiazepam was op vergelijkbare wijze verlengd. De halfwaardetijd voor de plasmaeliminatie van diazepam was bij proefpersonen met overgewicht verlengd tot 82 uur. De gewijzigde farmacokinetiek bij langdurige behandeling van patiënten met overgewicht houdt vermoedelijk verband met het distributievolume.

Deze gegevens duiden erop dat patiënten met overgewicht een significant langere behandeling nodig hebben dan patiënten met een normaal gewicht, voordat de maximale uitwerking van het middel zich voordoet bij langdurige behandeling. Op vergelijkbare wijze kunnen ook het therapeutisch effect en bijwerkingen, waaronder ontweningsverschijnselen, gedurende een langere tijd aanhouden na staken van een langduriger behandeling van patiënten met overgewicht.


5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische data gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit en genotoxiciteit duiden niet op een risico voor mensen. Toegenomen gespleten gehemelte in muizen en vertraagde neurale gedragsontwikkeling en postnatale schade in ratten zijn waargenomen na blootstelling aan diazepam.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

benzoëzuur (E 210)

Stesolid 5 en 10 mg/2,5 mg, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2302 Pag. 14 van 14

ethanol
propyleenglycol (E 1520)
natriumbenzoaat (E 211)
benzylalcohol (E 1501)
gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.-

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Stesolid 5 mg/2,5 ml en 10 mg/2,5 ml rektiolen: doosjes à 5 stuks.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn

8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 07606 Stesolid 5 mg/2,5 ml, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik
RVG 07607 Stesolid 10 mg/2,5 ml, rektiolen, oplossing voor rectaal gebruik.

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 oktober 1978

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.4 en 4.5: 13 maart 2023