

MONOGRAPHIE



DIAZEPAM

Comprimés de diazépam, USP

2 mg, 5 mg et 10 mg

Anxiolytique : Dérivés de benzodiazépines

**AA PHARMA INC.
1165 Creditstone Road, Unit#1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

**DATE DE RÉVISION :
21 janvier 2022**

Numéro de contrôle : 254168

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	24
INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	24
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	24
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	26
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES.....	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	28



DIAZEPAM

Comprimés de diazépam, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 2 mg, 5 mg et 10 mg	Amidon, bleu FD&C n° 1 (10 mg uniquement), bleu FD&C n° 2 (10 mg uniquement), cellulose microcristalline, jaune FD&C n° 6 (5 mg uniquement), jaune D&C n° 10 (5 mg uniquement), monohydrate de lactose et stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

DIAZEPAM (diazépam) est utile dans le traitement symptomatique de l'anxiété bénigne ou modérée dans des conditions dominées par la tension, l'excitation, l'agitation, la peur ou l'agressivité comme les psychonévroses, les réactions d'anxiété dues à des conditions stressantes et des états anxieux à manifestations somatiques.

Dans la phase aiguë du sevrage alcoolique, DIAZEPAM peut être utile pour le soulagement symptomatique de l'agitation aiguë, des tremblements et d'un delirium tremens aigu imminent.

DIAZEPAM est un adjuvant utile pour le soulagement des spasmes des muscles squelettiques causés par un état pathologique local comme les inflammations musculaires et articulaires consécutives à un trauma; de la spasticité causée par des troubles des neurones moteurs supérieurs comme l'infirmité motrice cérébrale et la paraplégie; de l'athétose et du rare syndrome de l'homme raide.

Personnes âgées (> 65 ans)

Les données provenant des études et de l'expérience clinique indiquent que les personnes âgées et affaiblies sont particulièrement susceptibles de présenter des manifestations indésirables liées à la dose. Une dose réduite est donc recommandée chez ces personnes. Le traitement à long terme par DIAZEPAM est à éviter chez les personnes âgées. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Enfants (< 18 ans)

DIAZEPAM est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 mois (voir CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Enfants).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité à d'autres benzodiazépines, à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients ou l'une des composantes de son emballage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance respiratoire grave;
- Insuffisance hépatique grave (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique).;
- Syndrome d'apnée du sommeil;
- Myasthénie grave;
- Glaucome à angle étroit;
- Enfants de moins de six mois en raison du manque de données cliniques suffisantes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes :

Toxicomanie, abus et mésusage

L'utilisation de benzodiazépines, dont DIAZEPAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une toxicomanie, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, surtout quand les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles qu'opioïdes, alcool ou drogues illicites.

- Il faut évaluer le risque chez chaque patient avant de prescrire DIAZEPAM.
- Une surveillance régulière s'impose chez tous les patients pour la détection de ces comportements ou troubles.
- DIAZEPAM doit être conservé en lieu sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme DIAZEPAM, peuvent produire des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Il ne faut pas arrêter soudainement le traitement par DIAZEPAM ou en réduire rapidement la dose.
- Pour arrêter le traitement par DIAZEPAM, il faut en réduire progressivement la posologie sous surveillance étroite.

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance.)

Risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante d'DIAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes**).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

Les benzodiazépines ne sont indiquées que dans les cas graves, invalidants ou qui soumettent le patient à une détresse extrême.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement principal de la maladie psychotique.

Les benzodiazépines ne devraient pas être utilisées seules pour traiter la dépression ou l'anxiété liée à la dépression, en raison des risques de suicide. Les patients ayant des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide doivent faire l'objet d'une supervision étroite.

Les benzodiazépines administrées aux doses thérapeutiques peuvent provoquer une amnésie antérograde pouvant être associée à un comportement inapproprié, et le risque augmente avec les doses plus élevées (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

Utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris DIAZEPAM, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort. Compte tenu de ces risques, il convient de réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont impossibles (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses importantes).

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du SNC soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si la décision est prise de prescrire DIAZEPAM en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, on doit lui prescrire une dose initiale d'DIAZEPAM plus faible que la dose indiquée, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà du diazépam, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de suivre étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir SURDOSAGE).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation d'DIAZEPAM en concomitance avec des opioïdes.

On doit aviser les patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

Utilisation concomitante d'alcool ou de dépresseurs à action centrale

L'utilisation concomitante d'DIAZEPAM et d'alcool ou de médicaments exerçant un effet dépresseur sur le SNC doit être évitée, Cette utilisation concomitante entraîne un risque d'augmentation des effets cliniques d'DIAZEPAM, notamment une sédation grave pouvant entraîner un coma ou la mort., notamment une sédation grave ainsi qu'une dépression cardiovasculaire et/ou respiratoire cliniquement importante (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et SURDOSAGE).

Il y a lieu d'aviser les patients d'éviter l'usage concomitant d'DIAZEPAM et d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC.

Antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues

DIAZEPAM (diazépam) doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

La prise d'DIAZEPAM est à éviter chez les patients qui ont une dépendance aux substances exerçant un effet dépresseur sur le SNC, y compris l'alcool, sauf dans le cas du traitement des réactions aiguës de sevrage.

Les benzodiazépines ont entraîné une accoutumance, une dépendance et des symptômes de sevrage semblables à ceux notés avec les barbituriques et l'alcool. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement, et est accru chez les patients ayant des antécédents médicaux d'abus d'alcool et de drogues (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).

Intolérance au lactose

Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux d'DIAZEPAM. Par conséquent, les patients qui présentent de rares troubles héréditaires d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre ce médicament.

Dépendance et tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme DIAZEPAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une toxicomanie, à une dépendance physique (dont tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage ou la mort, surtout quand les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles qu'opioïdes, alcool ou drogues illicites.

Le risque de dépendance croît avec la dose et la durée du traitement, mais l'utilisation à court terme des doses thérapeutiques recommandées peut aussi entraîner une dépendance. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de trouble lié à la consommation d'une substance (dont l'alcool).

- Le médecin doit discuter avec le patient des risques du traitement par DIAZEPAM et envisager les autres options thérapeutiques possibles (dont les options non pharmaceutiques).
- Avant de prescrire DIAZEPAM, le médecin doit évaluer avec soin le risque d'abus, de

mésusage et de toxicomanie, en tenant compte du trouble médical dont le patient souffre et des autres médicaments qu'il prend. Chez les personnes qui sont prédisposées au trouble lié à la consommation d'une substance, DIAZEPAM ne doit être administré que s'il est jugé médicalement nécessaire et, le cas échéant, avec une extrême prudence et sous surveillance étroite.

- DIAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace possible et pendant la plus courte durée possible.
- Chez tous les patients qui prennent un benzodiazépine, il faut systématiquement rechercher les signes et symptômes de mésusage et d'abus. En cas de suspicion de trouble lié à la consommation d'une substance, on doit évaluer le patient et l'adresser au besoin à un médecin qui peut traiter la toxicomanie.

Tolérance

La réponse aux effets des benzodiazépines peut s'atténuer lors de l'emploi répété d'DIAZEPAM (diazépam) pendant de longues périodes.

Sevrage

L'arrêt soudain du traitement par les benzodiazépines, comme DIAZEPAM, ou la réduction rapide de la dose peut produire des signes et symptômes de sevrage de légers à graves, voire menaçant le pronostic vital. Les autres facteurs qui peuvent précipiter le sevrage sont le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à courte durée d'action, la réduction des concentrations sanguines du médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage croît avec la dose et la durée du traitement, mais l'utilisation à court terme des doses thérapeutiques recommandées peut aussi entraîner un sevrage.

Des signes et symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement, voire même quand la dose est progressivement réduite. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme les symptômes sont souvent semblables à ceux en raison desquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer de ceux d'une rechute.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital sont la catatonie, le delirium tremens, la dépression, les effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), la manie, la psychose, les convulsions (dont l'état de mal épileptique) et les pensées et comportements suicidaires.

Les autres signes et symptômes de sevrage sont les crampes abdominales, le déficit cognitif, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême ou les crises de panique, les céphalées, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, l'insomnie, l'irritabilité, les douleurs ou raideurs musculaires, la paresthésie, l'agitation, la transpiration, la tension, les tremblements et les vomissements. Une anxiété ou une insomnie de rebond est aussi possible.

- Il ne faut pas arrêter soudainement le traitement, même s'il est de courte durée, mais plutôt réduire progressivement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction progressive de la posologie doit être adaptée au patient. Une attention particulière s'impose chez les patients qui ont des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, il faut songer à retarder la réduction

progressive de la posologie ou à ramener la posologie de la benzodiazépine au palier précédent avant de reprendre la réduction progressive de la posologie.

- Informer le patient des risques de l'arrêt soudain du traitement, de la réduction rapide de la posologie ou du passage à un autre médicament.
- Il ne faut pas manquer de dire au patient qu'il est important de consulter un professionnel de la santé pour arrêter le traitement en toute innocuité.
- En cas de symptômes de sevrage, le patient doit consulter sans tarder un médecin.

(Voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mésusage; POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques.)

L'anxiété de rebond est un syndrome transitoire dans lequel les symptômes ayant motivé le traitement par DIAZEPAM se manifestent de nouveau de façon plus intense. Ce syndrome peut survenir lors du retrait du médicament et peut s'accompagner d'autres réactions, y compris des changements d'humeur, de l'anxiété, des troubles du sommeil et de l'instabilité psychomotrice. Comme les risques de symptômes de sevrage et d'anxiété de rebond sont plus grands lorsque le retrait du médicament est brusque, il est préférable de ne pas arrêter brusquement le traitement et de réduire graduellement – même sur une courte période – la dose quotidienne (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Chutes et fractures

Des chutes et des fractures ont été signalées chez des personnes prenant des benzodiazépines, attribuables à des réactions indésirables telles que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les personnes prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées ou affaiblies.

Hépatique

DIAZEPAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS). DIAZEPAM, comme les autres benzodiazépines, peut déclencher ou exacerber une encéphalopathie hépatique.

Des précautions particulières s'imposent lorsqu'DIAZEPAM est administré à des patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints de cirrhose, une augmentation de 2 à 5 fois de la demi-vie moyenne a été signalée. Des augmentations de la demi-vie ont aussi été signalées en cas de fibrose hépatique et d'hépatite chronique et aiguë. Le diazépam et son métabolite actif (déméthyl diazépam), par suite de leur clairance réduite, s'accumulent davantage pendant un traitement à long terme, ce qui est associé à une sédation accrue (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Si un traitement par DIAZEPAM est nécessaire chez des patients dont la fonction hépatique est altérée, il est recommandé de l'instaurer à une dose très faible et de n'augmenter la posologie que dans la mesure où cette augmentation est compatible avec le degré de fonction hépatique résiduelle. Si DIAZEPAM est administré pendant de longues périodes, il est recommandé de surveiller de près ces patients et d'effectuer périodiquement des tests de la fonction hépatique.

Neurologique

Épilepsie

Il faut faire preuve de prudence si on envisage de prescrire DIAZEPAM à des sujets épileptiques; il faut considérer la possibilité d'une augmentation de la fréquence ou de la gravité des crises de grand mal, ce qui pourrait nécessiter l'augmentation des doses de la médication anticonvulsivante standard. Un retrait brusque d'DIAZEPAM dans de tels cas peut être associé à une augmentation temporaire de la fréquence ou de la gravité des crises.

Conduite d'un véhicule et activités dangereuses

Puisque le diazépam exerce un effet dépresseur sur le système nerveux central, il convient d'inciter les patients de s'abstenir de conduire un véhicule, d'utiliser des machines dangereuses ou de s'engager dans d'autres activités dangereuses exigeant une parfaite acuité mentale et une coordination physique. La sédation, l'amnésie, l'altération de la concentration et la perturbation de la fonction musculaire peuvent avoir un effet négatif sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Cet effet est accru si le patient a consommé de l'alcool.

Il faut éviter de conduire, d'utiliser des machines dangereuses ou de s'engager dans d'autres activités dangereuses durant le traitement, ou du moins pendant les premiers jours. Cette décision doit être prise par le médecin du patient et devrait s'appuyer sur la réponse du patient au traitement et à la posologie utilisée. Il convient d'aviser les patients d'éviter la consommation d'DIAZEPAM et d'alcool ou d'autres médicaments dépresseurs du SNC pendant le traitement.

Il y a lieu d'aviser les patients traités par DIAZEPAM de faire preuve de prudence dans les activités exigeant une acuité mentale et une coordination physique.

Psychiatrique

Troubles mentaux et émotionnels

Il ne faut pas oublier que la présence de tendances suicidaires est possible chez les sujets présentant des troubles émotionnels et qu'il peut être nécessaire d'avoir recours sans tarder à des mesures de protection et au traitement approprié.

À l'instar des autres benzodiazépines, le diazépam ne doit pas être administré aux sujets atteints d'anxiété physiologique ou perturbés par les tensions normales de la vie quotidienne, mais uniquement en présence des manifestations invalidantes d'un trouble d'anxiété pathologique pour lequel le diazépam convient.

Ces médicaments ne sont pas efficaces dans les cas de troubles du caractère ou de la personnalité, ni de troubles obsessionnels-compulsifs. L'emploi du diazépam est également déconseillé pour le traitement des troubles dépressifs ou psychotiques. Les benzodiazépines ne devraient pas être utilisées pour traiter l'anxiété associée à une dépression, étant donné que le suicide peut être précipité chez ces patients.

Réactions paradoxales

On sait que l'emploi des benzodiazépines peut être associé à des réactions paradoxales, comme l'instabilité psychomotrice, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, l'anxiété, le délire, la colère, les cauchemars, les hallucinations, la psychose, des troubles du comportement et d'autres effets indésirables sur le comportement, et que ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez

les enfants et les personnes âgées. Si ces effets se produisent, l'emploi d'DIAZEPAM doit être interrompu.

Étant donné que l'emploi d'agents anxiolytiques-sédatifs chez des sujets psychotiques peut entraîner de l'excitation et d'autres réactions paradoxales, on ne doit pas administrer de diazépam aux patients ambulatoires chez qui l'on soupçonne des tendances psychotiques.

Rénal

Si le traitement par DIAZEPAM est nécessaire chez des patients dont la fonction rénale est altérée, il est recommandé de l'instaurer à une dose très faible et de n'augmenter la posologie que dans la mesure où cette augmentation est compatible avec le degré de fonction rénale résiduelle. Si DIAZEPAM est administré pendant de longues périodes, il est recommandé de surveiller de près ces patients.

Respiratoire

Une dépression respiratoire pourrait se produire après l'administration d'DIAZEPAM. Cet effet pourrait être aggravé par la présence d'une obstruction des voies respiratoires ou d'une lésion cérébrale préexistante, ou par l'administration d'autres médicaments ayant des effets déprimeurs sur la respiration. En règle générale, cet effet peut être évité avec un ajustement attentif de la dose en fonction des besoins de chaque patient.

DIAZEPAM devrait être utilisé avec prudence chez les patients atteints de maladies respiratoires chroniques, et une dose plus faible est recommandée en raison du risque de dépression respiratoire.

Populations particulières

Grossesse

L'innocuité du diazépam pendant la grossesse n'a pas été établie. Il a été suggéré que l'emploi des benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse pouvait être associé à un risque accru de malformations congénitales (p. ex., malformations congénitales du cœur, fissure labiale ou fente palatine). DIAZEPAM ne doit pas être utilisé durant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

L'administration continue de benzodiazépines pendant la grossesse peut provoquer de l'hypotension, une réduction de la fonction respiratoire et de l'hypothermie chez le nouveau-né. Les nourrissons nés de mères ayant pris régulièrement des benzodiazépines pendant les derniers stades de la grossesse risquent d'avoir une dépendance physique. Des symptômes de sevrage ont parfois été signalés chez le nouveau-né avec cette classe de médicaments. On doit porter une attention spéciale quand DIAZEPAM est utilisé durant le travail et l'accouchement, étant donné que de fortes doses uniques peuvent causer des irrégularités du rythme cardiaque fœtal, de l'hypotonie, une mauvaise succion, de l'hypothermie et une dépression respiratoire modérée chez le nouveau-né. Il faut se rappeler que le système enzymatique intervenant dans la dégradation du médicament n'est pas pleinement développé chez le nouveau-né (surtout chez le prématuré). Les femmes fertiles à qui l'on prescrit DIAZEPAM doivent être avisées de consulter leur médecin concernant l'interruption de la prise du DIAZEPAM si elles désirent devenir enceintes ou pensent l'être.

Allaitement

Comme le diazépam passe dans le lait humain, l'allaitement au sein n'est pas recommandé chez les femmes qui prennent DIAZEPAM.

Enfants (< 18 ans)

L'emploi du diazépam chez les enfants de moins de 6 mois n'est pas recommandé (voir CONTRE-INDICATIONS).

Personnes âgées (> 65 ans)

On a observé que les sujets âgés, affaiblis ou présentant un syndrome cérébral organique étaient prédisposés à la dépression du SNC après l'administration de benzodiazépines, même à faibles doses d'DIAZEPAM. Il convient donc d'amorcer le traitement chez ces sujets avec la plus faible dose possible et de l'augmenter graduellement en fonction de la réponse du patient, afin d'éviter l'ataxie, l'hypersédation ou d'autres réactions indésirables (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'utilisation à long terme d'DIAZEPAM est à éviter chez les personnes âgées ou affaiblies, qui peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Chez elles, il y a un risque accru de déficit cognitif, de délires, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de voiture. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée dans cette population.

Un risque accru de chutes et de fractures a été signalé chez les personnes âgées et affaiblies recevant des benzodiazépines. Le risque augmente chez les personnes qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Si DIAZEPAM est administré pendant de longues périodes, les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Étant donné que des cas isolés de neutropénie et d'ictère ont été signalés, il est recommandé d'effectuer périodiquement des numérations globulaires et des tests de la fonction hépatique lors d'un traitement à long terme.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les réactions indésirables signalées le plus souvent avec le diazépam sont la fatigue, la somnolence, la faiblesse musculaire et l'ataxie; ces réactions sont habituellement fonction de la dose. Ces réactions indésirables surviennent surtout au début du traitement et disparaissent habituellement lors d'une administration prolongée.

Réactions indésirables graves et importantes

Les réactions indésirables plus graves occasionnellement signalées sont la leucopénie, l'ictère et l'hypersensibilité.

- Étant donné que des cas isolés de neutropénie et d'ictère ont été signalés, il est recommandé d'effectuer périodiquement des numérations globulaires et des tests de la fonction hépatique lors d'un traitement à long terme.

- Des réactions allergiques et des cas très rares d'anaphylaxie ont été signalés avec les benzodiazépines.

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez les personnes recevant des benzodiazépines. Le risque augmente chez les personnes qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques de benzodiazépines, le risque étant plus grand aux fortes doses. L'amnésie antérograde peut provoquer des troubles du comportement.

Réactions psychiatriques et paradoxales : On sait que l'emploi des benzodiazépines peut être associé à l'expression de sentiments d'hostilité et d'autres réactions paradoxales, comme l'irritabilité, l'excitabilité, l'instabilité psychomotrice, l'agitation, l'agressivité, le délire, la colère, les cauchemars, les hallucinations, la psychose, des troubles du comportement et d'autres effets indésirables sur le comportement. Si ces effets se produisent, l'emploi du médicament doit être interrompu. Ces effets sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions psychiatriques et paradoxales).

On a remarqué des modifications minimales de l'EEG chez des patients recevant le diazépam. Il s'agissait d'activité rapide de voltage faible ou modéré, 20 à 30 cycles par seconde; ces modifications n'ont pas de signification connue.

L'emploi prolongé (même aux doses thérapeutiques) peut engendrer une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut provoquer des phénomènes de sevrage ou de rebond (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risque de dépendance).

Des cas d'abus de benzodiazépines ont été signalés (voir MISES EN GARDE : Généralités).

Réactions indésirables observées après la commercialisation du médicament

Les autres réactions indésirables, classées par système organique, sont, entre autres, les suivantes.

Appareil cardiovasculaire : Hypotension, dépression circulatoire, fréquence cardiaque irrégulière, insuffisance cardiaque (y compris l'arrêt cardiaque).

Dépendance et sevrage : Après l'abandon du traitement, une dépendance physique et un sevrage ont été observés avec les benzodiazépines, comme DIAZEPAM. Des symptômes graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mésusage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance).

Appareil digestif : Sécheresse buccale, nausées, troubles gastro-intestinaux, constipation, hypersalivation, ictère.

Lésion, empoisonnement et complications des interventions : des cas de chute et de fracture ont été signalés chez les personnes qui prennent des benzodiazépines, attribuables à des réactions indésirables telles que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez celles

qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées ou affaiblies.

Métabolisme et nutrition : Élévation des transaminases et de la phosphatase alcaline sanguine.

Système nerveux : Ataxie, tremblements, vertige, étourdissements, céphalées, trouble de l'élocution, dysarthrie, confusion, troubles émotionnels et perturbation de l'humeur, diminution de la vigilance, dépression, modification de la libido, euphorie, hypoactivité et trouble de la mémoire.

Appareil respiratoire : Dépression respiratoire, y compris insuffisance respiratoire.

Peau et annexes cutanées : Éruption cutanée, dermatite exfoliatrice généralisée.

Organes des sens : Diplopie, vision trouble.

Appareil uro-génital : Incontinence, rétention urinaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses importantes :

Utilisation concomitante d'DIAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui il n'y a pas d'autres options thérapeutiques possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes.)

Aperçu

L'utilisation d'DIAZEPAM en concomitance avec des opioïdes, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC doit être évitée, car elle accroît le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de mort.

Si DIAZEPAM doit être administré en concomitance avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC, il faut porter une attention particulière à la pharmacologie des agents en question et aux possibles effets pharmacodynamiques additifs ou potentialisés.

L'utilisation concomitante d'oxybate de sodium et d'DIAZEPAM entraîne un risque accru de dépression respiratoire et est à éviter.

L'utilisation concomitante d'DIAZEPAM et de clozapine ou l'administration concomitante par voie parentérale avec l'olanzapine ne sont pas recommandées.

Le métabolisme du diazépam et de son principal métabolite, le déméthyl-diazépam, se fait par l'intermédiaire des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C19 du cytochrome P450. Les modulateurs de ces enzymes peuvent modifier les effets et l'élimination du diazépam. On observe de plus fortes interactions avec les composés qui agissent sur plus d'une des voies métaboliques oxydatives du diazépam. Les inhibiteurs de la CYP3A4 ou de la CYP2C19 diminuent le taux de métabolisme et peuvent accroître les concentrations de diazépam et du métabolite déméthyl-diazépam au-dessus des valeurs normales, et ainsi accroître ou prolonger la sédation et les effets anxiolytiques. De tels changements peuvent exacerber les effets du diazépam chez les patients présentant une sensibilité accrue à ce médicament; par exemple, en raison de leur âge, d'une baisse du fonctionnement hépatique ou d'un traitement par d'autres médicaments altérant l'oxydation. Les inducteurs de la CYP3A4 et de la CYP2C19 peuvent abaisser les concentrations de diazépam à des valeurs inférieures aux valeurs prévues et par conséquent l'empêcher d'agir avec l'efficacité souhaitée.

Une surveillance du taux sérique de phénytoïne est recommandée lorsqu'un traitement par DIAZEPAM est instauré ou arrêté.

Le jus de pamplemousse diminue l'activité de la CYP3A4, laquelle participe au métabolisme du diazépam, et peut contribuer à l'augmentation des concentrations plasmatiques du médicament. Une sédation excessive ou prolongée peut alors s'ensuivre. Il faut informer les patients qu'ils doivent éviter le jus de pamplemousse pendant qu'ils prennent DIAZEPAM.

Interactions médicament-médicament

Interaction pharmacocinétique entre médicaments (DDI)

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du diazépam

Inhibiteurs enzymatiques

Les dérivés azolés antifongiques (kétoconazole, itraconazole, fluconazole et voriconazole) inhibent les voies de la CYP3A4 et de la CYP2C19, et entraînent une augmentation de l'exposition au diazépam. Au cours d'un essai clinique sur une dose unique de 5 mg de diazépam, le fluconazole a augmenté l'aire sous la courbe (ASC) du diazépam de 2,5 fois et fait passer la demi-vie d'élimination de 31 h à 73 h, tandis que le voriconazole a augmenté l'ASC du diazépam de 2,2 fois et fait passer sa demi-vie d'élimination de 31 h à 61 h. La sédation peut alors être accrue ou prolongée. Par conséquent, il est recommandé d'éviter l'utilisation de ces médicaments en concomitance avec DIAZEPAM ou de réduire la dose d'DIAZEPAM.

Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (fluvoxamine et fluoxétine) : La fluvoxamine inhibe les voies de dégradation faisant intervenir la CYP3A4 et la CYP2C19. Au cours d'un essai clinique sur une dose unique de 10 mg de diazépam, la fluvoxamine a augmenté l'ASC de diazépam de 3

fois et a fait passer sa demi-vie d'élimination de 51 h à 118 h. L'exposition de même que le temps d'atteinte de l'état d'équilibre ont aussi augmenté pour le métabolite déméthyl diazépam. La fluoxétine est un inhibiteur modéré de la CYP3A4. La fluvoxamine et la fluoxétine peuvent causer une sédation accrue et prolongée. Pour les patients sous fluvoxamine, une benzodiazépine métabolisée par une voie non oxydative est recommandée. Une surveillance étroite est requise chez les patients traités en concomitance par la fluoxétine et DIAZEPAM.

Les contraceptifs hormonaux administrés en concomitance semblent réduire la clairance du diazépam et prolonger sa demi-vie d'élimination. Surveiller la réponse clinique à DIAZEPAM chez les femmes qui prennent en concomitance des contraceptifs oraux. Certaines données semblent indiquer que les benzodiazépines peuvent augmenter la fréquence des saignements intermenstruels chez les femmes prenant des contraceptifs hormonaux.

L'oméprazole et l'ésoméprazole sont des inhibiteurs de la pompe à protons qui inhibent la CYP2C19 et la CYP3A4. L'oméprazole a augmenté l'ASC et la demi-vie du diazépam de 40 % et de 36 %, respectivement, à une dose de 20 mg par jour, et de 122 % et de 130 %, respectivement, à une dose de 40 mg par jour. Il a également entraîné une baisse de l'élimination du déméthyl diazépam. L'effet de l'oméprazole a été observé chez les métaboliseurs rapides de la CYP2C19, mais pas chez les métaboliseurs lents. Lorsqu'il a été administré à une dose de 30 mg par jour, l'ésoméprazole a augmenté l'ASC et la demi-vie du diazépam de 80 %. Chez les patients qui prennent ces médicaments en concomitance avec le diazépam, il est donc recommandé d'exercer une surveillance et, au besoin, de réduire la dose d'DIAZEPAM.

La cimétidine, un antagoniste du récepteur H2 de l'histamine, qui inhibe plusieurs isoenzymes du CYP, dont la CYP3A4 et la CYP2C19, réduit la clairance du diazépam et du déméthyl diazépam de 40 à 50 %. L'effet observé se traduit par une augmentation de l'exposition au diazépam et à son métabolite principal, un allongement de la demi-vie d'élimination de ces composés après l'administration d'une seule dose, ainsi que par une augmentation des concentrations à l'état d'équilibre de ces composés après l'administration de plusieurs doses. On a aussi observé une sédation accrue lors de l'administration concomitante de diazépam et de cimétidine. Par conséquent, en cas d'utilisation concomitante avec la cimétidine, une réduction de la dose d'DIAZEPAM peut être nécessaire.

Le disulfirame inhibe le métabolisme du diazépam et probablement celui de ses métabolites actifs, ce qui peut provoquer une majoration des effets sédatifs.

Le traitement par un agent antituberculeux peut modifier l'élimination du diazépam. L'administration concomitante de diazépam et d'isoniazide augmente l'exposition moyenne au diazépam (ASC) et sa demi-vie (de 33 % à 35 % en moyenne), les variations les plus importantes ayant été observées chez des sujets possédant un phénotype acétyleur lent. Chez les patients traités en concomitance par l'isoniazide, exercer une surveillance et réduire la dose d'DIAZEPAM au besoin.

Le diltiazem, un inhibiteur des canaux calciques, un substrat des mêmes isoenzymes du CYP que le diazépam et un inhibiteur de la CYP3A4, a augmenté l'ASC du diazépam d'environ 25 % et prolongé sa demi-vie dans une proportion de 34 % à 43 % chez les métaboliseurs lents et rapides

de la CYP2C19. L'exposition au déméthyl diazépam en présence de diltiazem a également eu tendance à augmenter. La prudence est de rigueur lorsqu'DIAZEPAM est utilisé avec le diltiazem, sans égard au statut de métaboliseur de la CYP2C19.

L'idélalisib est un inhibiteur puissant de la CYP3A4 qui augmente les concentrations sériques de diazépam. Chez les patients traités en concomitance par l'idélalisib, exercer une surveillance et réduire la dose d'DIAZEPAM au besoin.

Le modafinil, un psychostimulant, est un inducteur de la CYP3A4 et un inhibiteur de la CYP2C19, de sorte qu'il peut prolonger l'élimination du diazépam et causer une sédation excessive. Chez les patients traités en concomitance par le modafinil, exercer une surveillance et réduire la dose d'DIAZEPAM au besoin.

D'autres inhibiteurs de la CYP3A ou de la CYP2C19, tels que la clarithromycine, l'érythromycine, le ritonavir et le vérapamil, peuvent accroître et prolonger la sédation produite par DIAZEPAM.

Inducteurs enzymatiques

La rifampicine, un inducteur puissant de la CYP3A4, accélère également de façon significative l'effet du diazépam sur la voie de la CYP2C19. Lors de l'administration d'une dose quotidienne de rifampicine de 600 mg ou de 1 200 mg pendant 7 jours, on a observé une baisse de l'ASC du diazépam d'environ 75 % et une hausse de sa clairance d'environ 4 fois. On a également noté une réduction significative de l'exposition à tous les métabolites du diazépam. DIAZEPAM ne doit pas être utilisé en association avec la rifampicine.

La carbamazépine, un inducteur connu de la CYP3A4, multiplie par 3 la vitesse d'élimination du diazépam (clairance accrue, demi-vie réduite) et augmente les concentrations du déméthyl diazépam, ce qui peut réduire l'effet d'DIAZEPAM.

Autres interactions pharmacocinétiques

Un traitement préalable par le diazépam modifie la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de la kétamine, un agent anesthésique, en inhibant la N-déméthylation de la kétamine. Cela entraîne un allongement de la demi-vie et de la durée du sommeil induit par la kétamine. En présence d'DIAZEPAM, une concentration réduite de kétamine est requise pour produire une anesthésie adéquate.

Les antiacides peuvent abaisser le taux d'absorption des comprimés de diazépam sans modifier l'étendue de l'absorption. Ceci peut contribuer à atténuer les effets du médicament après l'administration d'une dose unique, mais ne modifie pas les concentrations à l'état d'équilibre après l'administration de doses répétées.

Les médicaments stimulant la motilité gastrique augmentent le taux d'absorption du diazépam, et peuvent ainsi causer une sédation accrue passagère. Le métoclopramide augmente le taux d'absorption du diazépam lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, mais pas par voie orale,

et il augmente sa concentration maximale lorsqu'il est administré par voie orale.

Effet du diazépam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

La prise concomitante de phénytoïne et de diazépam a été associée à une augmentation des concentrations de phénytoïne et à des cas d'intoxication par la phénytoïne observés dans certaines, mais pas dans toutes les études. Une surveillance du taux sérique de phénytoïne est recommandée lorsqu'un traitement par DIAZEPAM est instauré ou arrêté.

Interactions médicament-médicament de nature pharmacodynamique

Utilisation concomitante d'opioïdes, d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC

En raison des effets dépresseurs sur le SNC, l'utilisation d'DIAZEPAM en concomitance avec des opioïdes, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (anxiolytiques/sédatifs, anesthésiques, hypnotiques et antihistaminiques sédatifs) doit être évitée. L'utilisation concomitante d'DIAZEPAM et de ces médicaments ou substances accroît le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de mort. Il faut avertir les patients qu'une telle utilisation concomitante est déconseillée. Il convient de réserver la prescription concomitante d'DIAZEPAM et d'opioïdes aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter au minimum requis les doses et la durée du traitement concomitant par DIAZEPAM et des opioïdes. Suivre de près les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Encadré Mises en garde et précautions importantes; Généralités – Utilisation concomitante d'opioïdes, Utilisation concomitante d'alcool ou de dépresseurs à action centrale).

Lorsqu'il est utilisé en association avec des narcotiques, DIAZEPAM peut accroître l'euphorie, d'où un risque accru d'abus ou de dépendance. Le diazépam a augmenté les effets opioïdes subjectifs et sédatifs de la méthadone et de la buprénorphine d'une manière qui peut accroître le potentiel d'abus. Une détérioration beaucoup plus importante du temps de réaction a aussi été observée lorsque ces médicaments ont été utilisés en concomitance avec le diazépam.

Effets additifs/potentialisés avec d'autres agents à action centrale

Si DIAZEPAM doit être administré en concomitance avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC, il faut porter une attention particulière à la pharmacologie des agents en question et aux possibles effets additifs ou potentialisés. Des effets dépresseurs additifs sur le SNC entraînant une sédation accrue et une dépression cardiorespiratoire peuvent survenir lorsqu'DIAZEPAM est administré en concomitance avec des anticonvulsivants, des myorelaxants, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase et des antidépresseurs tricycliques, de même qu'avec la phénothiazine, le thioxanthène et la butyrophénone (des antipsychotiques). Une sédation, une dépression respiratoire et une obstruction des voies respiratoires ont été signalées avec l'emploi concomitant de méthotriméprazine et de diazépam.

L'utilisation concomitante d'oxybate de sodium et d'DIAZEPAM entraîne un risque accru de dépression respiratoire et est à éviter.

Il existe plusieurs rapports de cas de sédation excessive, de perte de conscience, d'hypotension grave ou de dépression cardiorespiratoire ayant parfois causé la mort chez des patients recevant la clozapine ou l'olanzapine en concomitance avec des benzodiazépines, y compris DIAZEPAM. L'utilisation concomitante d'DIAZEPAM et de clozapine ou leur administration concomitante par voie parentérale avec l'olanzapine ne sont pas recommandées.

Interactions antagonistes avec des agents à action centrale

On a observé une perte réversible de la maîtrise de la maladie de Parkinson chez certains patients traités simultanément par la lévodopa et diazepam.

Les xanthines comme la théophylline et la caféine s'opposent aux effets sédatifs d'DIAZEPAM et possiblement à ses effets anxiolytiques, en partie à cause du blocage des récepteurs de l'adénosine.

Interactions médicament-aliment

Le jus de pamplemousse contient de puissants inhibiteurs de la CYP3A4. Lorsque le diazepam a été administré avec du jus de pamplemousse plutôt qu'avec de l'eau, l'exposition au diazepam a été fortement accrue (ASC 3,2 fois plus élevée et concentration plasmatique maximale [Cmax] 1,5 fois plus élevée) et le temps d'atteinte de la concentration maximale a augmenté, ce qui peut causer une sédation excessive ou prolongée. Il faut informer les patients qu'ils doivent éviter le jus de pamplemousse pendant qu'ils prennent DIAZEPAM.

La consommation concomitante d'aliments et de boissons contenant de la caféine peut réduire les effets sédatifs et anxiolytiques d'DIAZEPAM.

Les aliments peuvent abaisser le taux d'absorption des comprimés de diazepam sans modifier l'étendue de l'absorption. Ceci peut contribuer à atténuer les effets du médicament après l'administration d'une dose unique, mais ne modifie pas les concentrations à l'état d'équilibre après l'administration de doses répétées.

Interactions médicament-mode de vie

L'utilisation concomitante d'DIAZEPAM et d'alcool doit être évitée, car elle entraîne un risque d'augmentation des effets cliniques d'DIAZEPAM, notamment une sédation grave et une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement importante (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Usage concomitant d'alcool et de médicaments déprimeurs du SNC et SURDOSAGE).

Il faut éviter de conduire, d'utiliser des machines et de s'engager dans d'autres activités dangereuses durant le traitement par DIAZEPAM. La sédation, l'amnésie, l'altération de la concentration et la perturbation de la fonction musculaire peuvent avoir un effet négatif sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Le comprimé peut être divisé en deux parties égales pour faciliter la posologie.

- DIAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace possible et pendant la plus courte durée possible.
- Pour obtenir le meilleur effet thérapeutique possible, adapter la posologie de DIAZEPAM (diazépam) aux besoins individuels. Le schéma posologique suivant peut servir de guide dans la majorité des cas, mais certaines personnes auront besoin de doses plus fortes.
- La durée du traitement devrait être la plus courte possible. Il convient de réévaluer le patient régulièrement, et d'évaluer le besoin de continuer le traitement, surtout si le patient n'a pas de symptôme. Le traitement ne devrait pas dépasser 2 à 3 mois, y compris la période de retrait graduel. Il convient de ne pas prolonger le traitement au-delà de cette période sans réévaluer la situation. Au début du traitement, il peut être utile d'informer le patient que la durée du traitement sera limitée et lui expliquer précisément comment la posologie sera progressivement réduite.
- DIAZEPAM peut produire des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond après l'arrêt soudain du traitement ou la réduction rapide de la dose (voir l'encadré MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance). Il ne faut pas arrêter soudainement le traitement, même quand il est de courte durée : la posologie doit plutôt être progressivement réduite sous surveillance étroite.
- La réduction progressive de la posologie doit être adaptée au patient. Une attention particulière s'impose chez les patients qui ont des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, il faut songer à retarder la réduction progressive de la posologie ou à ramener la posologie de la benzodiazépine au palier précédent avant de reprendre la réduction progressive de la posologie.
- Il est important que le patient soit conscient de la possibilité du phénomène de rebond, ce qui minimisera l'anxiété concernant ces symptômes si ceux-ci surviennent durant le retrait. Des données montrent que, dans le cas des benzodiazépines de courte durée d'action, le phénomène de sevrage peut devenir manifeste dans l'intervalle posologique, surtout quand la posologie est élevée. Quand des benzodiazépines de longue durée d'action, comme le diazépam, sont utilisées, il est important de mettre en garde contre le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action, étant donné que des symptômes de sevrage peuvent survenir.
- Les patients âgés, en particulier, peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures).
- Des doses plus faibles sont recommandées chez les personnes âgées ou affaiblies ainsi que chez les patients présentant des maladies invalidantes. Pendant les premiers jours du traitement, il peut y avoir un effet cumulatif; par conséquent, il ne faut augmenter la posologie que lorsque la réaction individuelle s'est stabilisée.
- Le traitement à long terme par DIAZEPAM est à éviter chez les personnes âgées. Une surveillance particulièrement étroite est recommandée.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants : À cause des variations entre les réponses individuelles, commencer par la dose la plus faible possible et l'augmenter au besoin. Ne pas administrer aux enfants de moins de six mois (voir CONTRE-INDICATIONS). La dose initiale doit se situer entre 1 et 2,5 mg, 3 ou 4 fois par

jour; augmenter graduellement selon le besoin et la tolérance.

Adultes

Soulagement symptomatique de l'anxiété et de la tension dans les psychonévroses et les réactions anxieuses : Selon la gravité des symptômes, la dose initiale doit se situer entre 2 et 10 mg, 2 à 4 fois par jour.

Soulagement symptomatique du sevrage alcoolique aigu : La dose initiale doit être de 10 mg, 3 ou 4 fois pendant les 24 premières heures, puis réduire à 5 mg, 3 ou 4 fois par jour au besoin.

Adjuvant pour le soulagement des spasmes des muscles squelettiques : La dose initiale doit se situer entre 2 et 10 mg, 3 ou 4 fois par jour.

Personnes âgées et patients atteints de maladies débilitantes :

Les effets pharmacologiques des benzodiazépines semblent être plus importants chez les personnes âgées que chez les personnes plus jeunes, même à des concentrations plasmatiques similaires. Cela pourrait s'expliquer par des changements liés à l'âge dans les interactions entre médicaments et récepteurs, les mécanismes ayant lieu après la liaison aux récepteurs et le fonctionnement des organes. Par conséquent, la dose initiale d'DIAZEPAM devrait être de 2 mg, 1 ou 2 fois par jour; augmenter graduellement selon le besoin et la tolérance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées).

Insuffisance hépatique : DIAZEPAM est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hépatique). Des précautions particulières s'imposent lorsqu'DIAZEPAM est administré à des patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Si un traitement par DIAZEPAM est nécessaire, il est recommandé de l'instaurer à une dose très faible et de n'augmenter la posologie que dans la mesure où cette augmentation est compatible avec le degré de fonction hépatique résiduelle. Si DIAZEPAM est administré pendant de longues périodes, il est recommandé de surveiller de près ces patients et d'effectuer périodiquement des tests de la fonction hépatique.

Insuffisance rénale : Si le traitement par DIAZEPAM est nécessaire chez des patients dont la fonction rénale est altérée, il est recommandé de l'instaurer à une dose très faible et de n'augmenter la posologie que dans la mesure où cette augmentation est compatible avec le degré de fonction rénale résiduelle. Si DIAZEPAM est administré pendant de longues périodes, il est recommandé de surveiller de près ces patients.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec votre centre antipoison régional.
--

Symptômes

Les principaux symptômes du surdosage par les benzodiazépines sont la somnolence,

l'hypersédation, la dysarthrie, le nystagmus et l'ataxie. Lorsque les effets du surdosage commencent à s'amenuiser, le patient affiche une certaine agitation et une surstimulation. Le surdosage avec le diazépam met rarement la vie en danger si le médicament a été pris seul, mais il peut entraîner une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Le coma, s'il se produit, dure généralement quelques heures, mais il peut être prolongé et cyclique, en particulier chez les personnes âgées. Les effets déprimeurs des benzodiazépines sur la respiration sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire. À moins d'un surdosage massif, les effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle sont minimes.

Les benzodiazépines augmentent les effets d'autres déprimeurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Dans la prise en charge d'un surdosage, il faut envisager la possibilité que plusieurs médicaments aient été ingérés.

Il faut surveiller les signes vitaux et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. En particulier, les patients pourraient avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardiorespiratoires ou des effets sur le système nerveux central.

Il faut arrêter l'absorption à l'aide d'une méthode appropriée (p. ex., traitement dans un délai de 1 à 2 heures par du charbon activé). Si le charbon activé est utilisé, il est impératif de protéger les voies respiratoires chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de façon systématique. Il n'est généralement pas recommandé de provoquer des vomissements.

En cas de dépression grave du SNC, envisager le recours au flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines. Il faut tenir compte de ce qui suit lorsque le flumazénil est utilisé dans le traitement d'un surdosage de benzodiazépines :

- Le flumazénil ne doit être administré que sous surveillance étroite. En raison de la courte demi-vie (environ 1 heure) et de la durée d'action du flumazénil, ainsi que de l'administration éventuelle de plusieurs doses, le patient devrait faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que tous les effets centraux possibles de la benzodiazépine (p. ex., resédation) aient disparu.
- Il convient de porter une attention particulière lors de l'utilisation du flumazénil dans les cas de surdosage de plusieurs médicaments, puisque les effets toxiques (arythmies cardiaques ou convulsions) des autres psychotropes, en particulier les antidépresseurs cycliques, peuvent augmenter au fur et à mesure que les effets des benzodiazépines diminuent. Le flumazénil est contre-indiqué chez les patients qui présentent des signes de surdosage grave d'antidépresseurs cycliques.

Mise en garde : Le flumazénil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines, n'est pas indiqué chez les patients épileptiques qui ont été traités par des benzodiazépines. L'antagonisme de l'effet des benzodiazépines chez ces patients pourrait déclencher une crise d'épilepsie.

Pour de plus amples renseignements sur l'utilisation appropriée de ce médicament, veuillez en

consulter la monographie du produit.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique

Absorption : Le diazépam est rapidement et complètement absorbé dans le système digestif, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes 30 à 90 minutes après l'administration orale.

À une posologie quotidienne, les concentrations de diazépam atteignent un état d'équilibre en 5 jours environ; ce délai est environ 2 fois plus long dans le cas du déméthyl diazépam. Les concentrations moyennes atteintes à l'état d'équilibre après l'administration de diazépam 1 fois par jour sont approximativement 2 fois plus élevées que les concentrations maximales du médicament après la prise de la première dose.

Une réduction de la clairance hépatique peut entraîner une augmentation de 50 % de la demi-vie d'élimination du diazépam pendant le traitement.

Distribution : Le diazépam présente une large distribution tissulaire en dépit de sa forte liaison aux protéines plasmatiques (de 98 % à 99 %), principalement à l'albumine et, dans une moindre mesure, à l' α 1-glycoprotéine acide. Après administration par voie intraveineuse, on note une phase marquée de distribution au niveau des concentrations plasmatiques avec une demi-vie de distribution pouvant atteindre jusqu'à 3 heures. À l'état d'équilibre, le volume de distribution varie en moyenne de 0,88 à 1,1 l/kg, d'après les mesures des concentrations plasmatiques. La liaison aux protéines et le volume de distribution du déméthyl diazépam et du diazépam sont semblables.

Chez l'homme, les taux de diazépam présents dans le liquide céphalorachidien (LCR) après l'administration d'une dose unique et de doses multiples avoisinent la concentration du médicament libre dans le plasma. Après l'administration de doses multiples, le déméthyl diazépam, mais pas le diazépam, peut s'accumuler de manière significative dans le LCR. Le diazépam est absorbé et atteint l'état d'équilibre très rapidement dans le tissu cérébral, sa concentration à l'état d'équilibre dans le cerveau excédant sa concentration plasmatique.

Chez l'homme, des concentrations sanguines comparables d' diazepam ont été obtenues dans le sang maternel et le sang de cordon, indiquant un transfert placentaire du médicament.

Métabolisme : Le diazépam est N-déméthylé par la CYP3A4 et la CYP2C19 en N-déméthyl diazépam, une voie correspondant à 50 % à 60 % de la clairance totale du diazépam; l'hydroxylation en position 3 (27 % de la clairance totale du diazépam) est lente, générant seulement de faibles concentrations plasmatiques des produits d'oxydation, le témazépam et l'oxazépam. Par la suite, l'oxazépam et le témazépam sont conjugués à l'acide glucuronique.

L'oxydation du diazépam est causée par des isoenzymes du cytochrome P450; la synthèse du déméthyl diazépam est causée principalement par la CYP2C19 et la CYP3A et celles du 3-hydroxy-diazépam (témazépam) et de l'oxazépam, par la CYP3A. Le polymorphisme de la CYP2C19 permet de faire la distinction entre les métaboliseurs rapides du diazépam et les métaboliseurs lents. L'administration d'une dose unique de diazépam par voie orale à des métaboliseurs lents réduit sensiblement la clairance du médicament (12 p/r à 26 ml/min) et augmente sa demi-vie d'élimination (88 h p/r à 41 h), comparativement à des métaboliseurs rapides. Les métaboliseurs lents présentent également une clairance inférieure, une ASC accrue et une demi-vie d'élimination plus longue du déméthyl diazépam.

Élimination : La demi-vie aiguë est de 6 à 8 heures; la concentration baisse plus lentement par la suite. La demi-vie d'élimination terminale du diazépam est généralement comprise entre 24 et 48 heures et celle du déméthyl diazépam, métabolite actif, entre 40 et 100 heures. La clairance du diazépam est de 20 à 40 ml/min.

Le diazépam est presque complètement métabolisé avant d'être éliminé de l'organisme. L'oxazépam-glucuronide est le principal conjugué lié au médicament présent dans l'urine.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques spéciales

Personnes âgées

Il existe une corrélation positive entre la fraction non liée de diazépam et l'âge, cette fraction étant plus élevée chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes. L'âge diminue la capacité du foie à effectuer la N-déméthylation et l'hydroxylation en position 3 du diazépam. L'âge entraîne aussi une diminution de la clairance du médicament libre et une augmentation de 2 à 4 fois de la demi-vie d'élimination chez les personnes âgées, cet effet étant plus marqué chez les hommes que chez les femmes. Par conséquent, l'ampleur de l'accumulation du diazépam non lié pharmacologiquement actif chez les sujets âgés au cours d'administrations répétées sera plus élevée que chez des sujets adultes plus jeunes.

Insuffisance hépatique

Les maladies hépatiques altèrent l'élimination du diazépam et du déméthyl diazépam. Chez les sujets atteints d'hépatite virale aiguë, la demi-vie du diazépam est environ 2 fois plus élevée, mais elle revient lentement à la normale après le rétablissement. On observe une augmentation plus marquée (de 2 à 5 fois) de la demi-vie d'élimination chez les patients atteints de cirrhose d'origine alcoolique. Ces changements sont principalement dus à l'altération du métabolisme hépatique; l'altération de la distribution du médicament due aux modifications de la liaison aux protéines peut contribuer à cet effet. La réduction de la clairance du diazépam et du déméthyl diazépam au cours d'un traitement à long terme augmente l'accumulation de ces deux composés, ce qui peut accroître la sédation.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, l'élimination du diazépam, mesurée par la clairance du médicament non lié, était semblable à celle observée chez des volontaires en bonne santé. Cependant, en raison des changements associés à la liaison du diazépam aux protéines plasmatiques et à sa distribution tissulaire, la demi-vie d'élimination du diazépam est plus courte chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale (moyenne \pm erreur type : 37 ± 7 h) que chez les sujets témoins (moyenne \pm erreur type : 92 ± 23 h).

Grossesse

Le diazépam et le déméthyl diazépam traversent facilement la barrière placentaire. La N-déméthylation du diazépam peut également avoir lieu chez le fœtus. Le traitement à long terme entraîne une accumulation des deux composés chez le fœtus, à des taux élevés dans le cœur, les poumons et le cerveau.

La liaison du diazépam aux protéines plasmatiques diminue pendant la grossesse, en particulier au cours du dernier trimestre. Cet effet s'explique en partie par la chute du taux sérique d'albumine. On peut noter une intensification des effets pharmacologiques à la suite de l'administration de doses aiguës (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Grossesse).

Allaitement

Le diazépam et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Lorsqu'elle est normalisée en fonction du poids corporel, environ 5 % de la dose administrée à la mère passe chez le bébé. Cette quantité de médicament transférée au bébé peut être assez importante pour avoir des effets sur ce dernier (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Allaitement).

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver DIAZEPAM à température ambiante (15 °C à 30 °C), dans un contenant opaque et résistant.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Conserver ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DIAZEPAM à 2 mg : Chaque comprimé blanc, rond, à surface plane et à bords biseautés porte l'inscription « APO » sur « 2 » gravée d'un côté et renferme 2 mg de diazépam. Offert en bouteilles de 100 et de 1 000 comprimés.

DIAZEPAM à 5 mg : Chaque comprimé jaune, rond, à surface plane et à bords biseautés porte l'inscription « APO » sur « 5 » gravée d'un côté et renferme 5 mg de diazépam. Offert en bouteilles de 100 et de 1 000 comprimés.

DIAZEPAM à 10 mg : Chaque comprimé bleu, rond, à surface plane et à bords biseautés porte l'inscription « APO » sur « 10 » gravée d'un côté et renferme 10 mg de diazépam. Offert en bouteilles de 100 et de 1 000 comprimés.

Composition

En plus du diazépam, chaque comprimé renferme les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, bleu FD&C n° 1 (10 mg uniquement), bleu FD&C n° 2 (10 mg uniquement), cellulose microcristalline, jaune FD&C n° 6 (5 mg uniquement), jaune D&C n° 10 (5 mg uniquement), lactose et stéarate de magnésium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

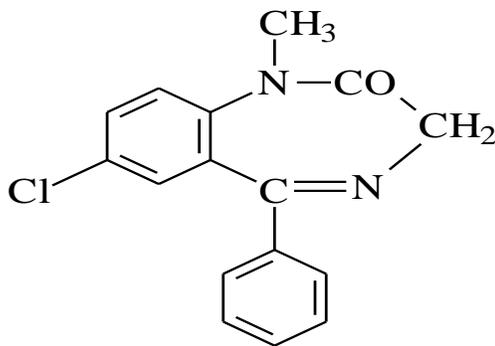
Substance médicamenteuse

Nom propre : diazepam

Nom chimique : 7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one

Formule moléculaire : $C_{16}H_{13}ClN_2O$

Formule développée :



Masse moléculaire : 284,74 g/mol

Description : Le diazépam est un dérivé des benzodiazépines. Le diazépam est un composé cristallin incolore et insoluble dans l'eau.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diazépam exerce des effets sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants chez l'animal de laboratoire.

Il a un effet apprivoisant chez la souris batailleuse et les singes féroces. Il a un effet calmant sur l'irritabilité de rats atteints de lésions septales. Il exerce un effet sédatif chez le chat à des doses qui dépriment l'activité électrique du cortex, de l'hippocampe, des amygdales et du septum.

Le diazépam est un myorelaxant efficace chez la souris dans le test de la grille inclinée; il bloque la rigidité de décérébration chez le chat et bloque le réflexe spinal du chat anesthésié au chloralose.

Dans des tests sur la souris, on a observé que le diazépam a un effet anticonvulsivant dans le cas de convulsions induites par la strychnine, le métrazol et l'électrochoc maximal et, à un degré moindre, par l'électrochoc minimal.

Le diazépam a peu ou pas d'effet antiparkinsonien chez le singe, d'effet antiémétique ou cardiovasculaire chez le chien et d'effet endocrinien chez le rat et le lapin.

TOXICOLOGIE

Chez la souris, des études de toxicité aiguë ont permis d'établir la dose létale :

- 1) DL₅₀ orale : 720 mg/kg
- 2) DL₅₀ i.v. : > 100 mg/kg

Dans une étude de toxicité chronique de 42 semaines chez le rat, du diazépam a été administré à des doses pouvant atteindre 240 mg/kg/jour. On n'a observé aucun effet indésirable sur la croissance, la consommation alimentaire et la numération globulaire et aucune anomalie dans les résultats de l'examen macroscopique ou microscopique.

Chez le rat, on a étudié les effets de doses orales de 1, 10, 80 et 100 mg/kg/jour de diazépam sur la reproduction. Les doses faibles n'ont pas affecté la survie néonatale. D'autres études chez le rat avec des doses orales allant jusqu'à 80 mg/kg/jour n'ont pas montré d'effet tératogène. À la posologie de 100 mg/kg, il y a eu diminution du nombre de gestations et les ratons survivants étaient moins nombreux. Plusieurs nouveau-nés présentaient des malformations osseuses ou autres.

On a étudié le pouvoir cancérogène de doses orales de diazépam chez plusieurs espèces de rongeurs. Une hausse de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez les souris mâles. Aucune hausse significative n'a toutefois été constatée chez les souris femelles, les rats, les hamsters et les gerbilles.

Un certain nombre d'études ont démontré de façon peu concluante un pouvoir mutagène aux fortes concentrations de diazépam, qui étaient toutefois largement supérieures à celles des doses thérapeutiques chez l'humain.

Des effets tératogènes ont été observés avec le diazépam aux doses de 45-50 mg/kg, de 100 mg/kg et de 140 mg/kg/jour chez la souris, et à la dose de 280 mg/kg chez le hamster. Par

contre, aucun effet tératogène n'a été constaté chez le rat aux doses de 80 et de 300 mg/kg/jour, ni chez le lapin, aux doses de 20 et de 50 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Baughman VL *et al.* Effectiveness of triazolam, diazepam and placebo as preanesthetic medications. *Anesthesiology* 1989;71:196-200.
2. CPMP Guidelines. Summary of product characteristics (part 1 B) for benzodiazepines as anxiolytics. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) III/3653/91-EN, Revision 1 FINAL, Corrigendum.
3. Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *American Journal of Psychiatry* 1979;136:1184-7.
4. Griffiths AP, Sylvester PE. Clinical trial in adult cerebral palsy. *Ann Phys Med* 1964;Suppl:25-9.
5. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM. Stiff-man syndrome updated. *Mayo Clinic Proceedings* 1989;64:629-36.
6. Marsh HO. Diazepam in incapacitated cerebral-palsied children. *JAMA* 1965;9:797-800.
7. Rickels K *et al.* Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *Journal of Clinical Psychiatry* 1982;43:81-6.
8. Monographie des comprimés à 5 mg VALIUM®. Hoffmann-La Roche Limitée. Date de révision : 03 juin 2021 (numéro de contrôle : 245343).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

 **DIAZEPAM**

Comprimés de diazépam, USP

Le présent feuillet fait partie de la monographie publiée d’DIAZEPAM et s’adresse tout particulièrement aux patients.

Veillez lire ce feuillet avant de commencer à prendre votre médicament. Conservez-le jusqu’à ce que vous ayez fini de prendre votre médicament, au cas où vous auriez besoin de le consulter de nouveau. Si vous aidez quelqu’un d’autre à prendre DIAZEPAM, veuillez lire ce feuillet avant de lui donner le premier comprimé.

Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur DIAZEPAM. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d’utiliser ce médicament

- DIAZEPAM sert au soulagement à court terme de l’anxiété grave.
- DIAZEPAM est utilisé pour réduire les spasmes musculaires provoqués par des affections médicales telles qu’un traumatisme local ou par des troubles tels que la paralysie cérébrale, la paraplégie et le « syndrome de l’homme raide ».
- DIAZEPAM peut aussi être utilisé pour traiter les tremblements, les états de confusion ou l’anxiété associée au sevrage alcoolique.

Si vous avez 65 ans ou plus, adressez-vous à votre médecin avant de commencer à prendre DIAZEPAM. DIAZEPAM pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

Effets de ce médicament

DIAZEPAM contient un ingrédient actif, le diazépam, qui appartient à un groupe de médicaments appelés benzodiazépines. DIAZEPAM a des propriétés sédatives qui aident au traitement de l’anxiété.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

- Si vous êtes allergique à la classe de médicaments

- appelés benzodiazépines (p. ex., clonazépam, chlordiazépoxyde, bromazépam ou flurazépam).
- Si vous êtes allergique à l’ingrédient médicamenteux (diazépam).
- Si vous êtes allergique à tout autre ingrédient de ce médicament (voir « **Ingrédients non médicinaux** »).
- Si vous avez une maladie pulmonaire ou souffrez d’apnée du sommeil.
- Si vous présentez un trouble hépatique.
- Si vous êtes atteint de glaucome.
- Si vous êtes atteint de myasthénie grave.
- Chez les enfants de moins de 6 mois.

Ingrédient médicamenteux

L’ingrédient actif d’DIAZEPAM est le diazépam.

Ingrédients non médicinaux

Les ingrédients non médicinaux d’DIAZEPAM sont les suivants : Amidon, cellulose microcristalline, bleu FD&C no 1 (10 mg seulement), bleu FD&C no 2 (10 mg seulement), jaune D&C no 10 (5 mg seulement), jaune FD&C no 6 (5 mg seulement), monohydrate de lactose, stéarate de magnésium.

Présentation

DIAZEPAM est offert en comprimés à 2 mg, 5 mg et 10 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mésusage: La prise d’DIAZEPAM peut entraîner une dépendance physique, un abus et un mésusage, même si vous le prenez comme il se doit. Il peut s’ensuivre un surdosage ou la mort, surtout si vous prenez aussi:

- des opioïdes
- de l’alcool
- des drogues illicites.

Votre professionnel de la Santé doit:

- vous parler des risques du traitement par DIAZEPAM, ainsi que des autres options thérapeutiques possibles (dont les options non pharmaceutiques).
- évaluer le risque de ces comportements chez vous avant de prescrire DIAZEPAM.
- vous surveiller pendant que vous prenez DIAZEPAM pour rechercher les signes et symptômes de mésusage et d’abus. Si vous sentez que vous avez un besoin malade d’DIAZEPAM ou si vous ne prenez pas le médicament comme il se doit, informez-en

sans tarder votre médecin.

Conservez DIAZEPAM en lieu sûr pour en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage: Si vous cessez soudainement de prendre DIAZEPAM ou en réduisez la dose trop vite, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez présenter des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital (voir la section Sevrage ci-dessous.)

- Communiquez toujours avec votre médecin avant de cesser de prendre DIAZEPAM, de réduire la dose d'DIAZEPAM ou de changer de médicament.

Prise d'DIAZEPAM avec des opioïdes : La prise d'DIAZEPAM avec des opioïdes peut causer :

- une somnolence profonde;
- une diminution de l'état de conscience;
- des problèmes respiratoires;
- un coma;
- la mort.

Sevrage

- Si vous abandonnez soudainement votre traitement, réduisez votre dose trop vite ou changez de médicament, vous pourriez présenter des symptômes de sevrage de légers à graves, voire menaçant le pronostic vital. Certains des symptômes de sevrage peuvent persister pendant des mois après l'arrêt du traitement par DIAZEPAM.
- Le risque de sevrage est plus grand si vous prenez DIAZEPAM pendant longtemps ou à de fortes doses. Toutefois, vous pouvez quand même présenter des symptômes si vous prenez DIAZEPAM comme il se doit pendant une courte période ou si vous en réduisez lentement la dose.
- Les symptômes de sevrage sont souvent semblables à ceux du trouble pour lequel vous êtes traité. Après l'arrêt du traitement, il pourrait donc être difficile de distinguer les symptômes de sevrage de ceux d'une rechute.
- Avisez votre médecin sans tarder si vous présentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou abandonné votre traitement.

Les graves symptômes de sevrage sont les suivants :

- Impression de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie)
- Grave confusion, frissons, battements de coeur irréguliers et

transpiration excessive (delirium tremens)

- Sentiment de dépression
- Impression d'être coupé de la réalité (dissociation)
- Hallucinations visuelles ou auditives
- Pensées ou comportements hyperactifs (manie)
- Croyance en des choses fausses (psychose)
- Convulsions qui parfois ne cessent pas
- Pensées ou gestes suicidaires

D'autres symptômes de sevrage sont donnés au tableau EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE (ci-dessous).

- Pour réduire les risques de sevrage :
 - communiquez toujours avec votre médecin avant de cesser de prendre DIAZEPAM, de réduire la dose de DIAZEPAM ou de changer de médicament
 - suivez toujours les directives de votre médecin sur la façon de réduire la dose prudemment et en toute innocuité
 - avisez votre médecin sans tarder si vous présentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou abandonné votre traitement.

DIAZEPAM avec des opioïdes : Prendre DIAZEPAM avec des opioïdes peut causer une profonde somnolence et des problèmes respiratoires.

- Avisez votre médecin si :
 - vous prenez des opioïdes.
 - on vous prescrit des opioïdes après que vous ayez commencé à prendre DIAZEPAM.
- DIAZEPAM peut nuire à votre capacité d'être alerte. Ne conduisez PAS, n'utilisez PAS de machines lourdes et n'effectuez PAS d'autres tâches exigeant de la vigilance tant que les effets de l'usage d'opioïdes et de DIAZEPAM n'ont pas été déterminés. Cet effet de DIAZEPAM pourrait s'aggraver si vous consommez de l'alcool. Si votre médecin a augmenté votre dose ou si vous avez changé le moment auquel vous prenez le médicament, cela pourrait aussi modifier vos réactions.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme DIAZEPAM peuvent causer de la somnolence, des

étourdissements et des troubles de l'équilibre. Ces effets augmentent le risque de chutes, qui peuvent causer des fractures et d'autres blessures, surtout si:

- vous prenez d'autres sédatifs.
 - vous consommez de l'alcool.
 - êtes âgé ou
 - souffrez d'un trouble qui vous rend faible ou fragile.
- La prise de doses thérapeutiques d'DIAZEPAM peut entraîner une perte de mémoire.
 - Si vous avez toute pensée ou tout comportement inhabituel lors du traitement par DIAZEPAM, veuillez en parler immédiatement avec votre médecin.
 - Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou pourriez le devenir, à moins d'indication contraire de votre médecin. Communiquez avec votre médecin si vous pensez que vous pourriez devenir enceinte ou si vous prévoyez le devenir.
 - Diazepam passe dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez, ce médicament devrait être évité. Votre médecin en discutera avec vous.

AVANT de prendre DIAZEPAM, avisez votre médecin ou votre pharmacien dans les cas suivants :

- Si vous avez une maladie pulmonaire, hépatique ou rénale.
- Si vous souffrez de glaucome.
- Si vous prenez ou prévoyez prendre TOUT autre médicament (y compris des remèdes à base de plantes médicinales, des médicaments achetés sans ordonnance et ceux qui n'ont pas été prescrits par votre médecin).
- Si vous buvez régulièrement de l'alcool ou prenez des drogues à usage récréatif ou avez des antécédents de dépendance envers l'alcool ou les drogues.
- Si vous avez déjà eu un problème de consommation :
 - de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites
 - d'alcool.
- Si vous avez déjà présenté des crises d'épilepsie ou convulsions (tremblements violents et irrépressibles avec ou sans perte de conscience).
- Si vous avez des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide.
- Si vous avez de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose.

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Interactions médicamenteuses importantes
La prise d'DIAZEPAM avec des opioïdes peut causer:**

- une somnolence profonde
- des difficultés respiratoires
- un coma
- la mort death

Avisez votre médecin si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux achetés sans ordonnance à la pharmacie, dans un supermarché ou dans un magasin d'aliments naturels.

Certains médicaments peuvent interagir avec DIAZEPAM. Ces médicaments comprennent les suivants :

- Médicaments pour maîtriser les crises convulsives (flumazénil, carbamazépine, phénytoïne)
- Narcotiques et analgésiques narcotiques (opioïdes) (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes)
- Relaxants musculaires
- Somnifères ou hypnotiques (kétamine)
- Antihistaminiques (médicaments contre les allergies)
- Médicaments pour le traitement des infections fongiques (kétoconazole, itraconazole, fluconazole et voriconazole)
- Médicaments pour le traitement des infections virales (ritonavir)
- Contraceptifs
- Médicaments pour faciliter la digestion, prévenir les brûlures d'estomac (antiacides comme oméprazole ou ésoméprazole) ou traiter les ulcères (cimétidine)
- Médicaments pour le traitement du cancer du sang (idélalisib)
- Médicaments pour le traitement d'une dépendance aux drogues (méthadone, buprénorphine) ou à l'alcool (disulfirame)
- Antibiotiques pour le traitement des infections bactériennes, dont la tuberculose (clarithromycine, érythromycine, isoniazide, rifampicine)
- Médicaments pour le traitement de l'hypertension (diltiazem, vérapamil)
- Médicaments pour le traitement de la narcolepsie et du trouble du sommeil lié au travail posté (modafinil, oxybate de sodium)
- Médicaments pour le traitement de l'anxiété

ou des troubles de l'humeur, comme les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (fluvoxamine, fluoxétine)

- Les médicaments pour le traitement de la psychose (méthotriméprazine, clozapine, olanzapine)
- Médicaments pour le traitement de la maladie de Parkinson (lévodopa)
- Médicaments pour favoriser l'état de veille (théophylline et caféine)

DIAZEPAM peut nuire à l'effet de ces médicaments, ou ces derniers peuvent diminuer l'efficacité d'DIAZEPAM. Votre médecin ou votre pharmacien peut vous dire quoi faire si vous prenez un ou plusieurs de ces médicaments.

Vous ne devez pas consommer d'alcool pendant que vous prenez DIAZEPAM, car les effets de l'alcool pourraient aggraver les effets secondaires qui surviennent chez certains patients sous DIAZEPAM.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant le traitement par DIAZEPAM.

Si vous prenez un ou plusieurs des médicaments mentionnés ci-dessus, vous devez en informer votre médecin avant de commencer à prendre DIAZEPAM.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Prenez toujours les comprimés exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient. Celle-ci dépendra de votre maladie, de votre réaction au médicament, de votre âge et de votre poids. Le tableau ci-dessous présente les différentes doses que votre médecin pourrait vous prescrire en fonction de votre âge. Vous commencerez le traitement avec une dose faible, que votre médecin augmentera graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet souhaité.

	Posologie quotidienne habituelle
Adultes	
Soulagement de l'anxiété et de la tension sévères	Selon la gravité des symptômes - 2 mg à 10 mg, deux à quatre fois par jour.
Soulagement du	10 mg, trois ou quatre fois au

sevrage alcoolique aigu	cours des 24 premières heures, puis réduire à 5 mg, trois ou quatre fois par jour si nécessaire.
Soulagement des spasmes musculaires graves	De 2 mg à 10 mg, 3 à 4 fois par jour.
Personnes âgées	2 mg, 1 ou 2 fois par jour au départ; augmenter la dose graduellement au besoin, selon la tolérance du patient
Enfants (7 mois ou plus)	De 1 mg à 2,5 mg, 3 ou 4 fois par jour au départ; augmenter la dose graduellement au besoin, selon la tolérance du patient

La dose quotidienne totale doit être prise selon les directives du médecin.

Ne changez pas vous-même la dose qui vous a été prescrite. Si vous pensez que l'effet de votre médicament est trop faible ou trop fort, consultez votre médecin.

Votre médecin vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Votre médecin diminuera progressivement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les directives de votre médecin sur la façon prudente et sécuritaire de réduire votre dose, afin d'éviter symptômes de sevrage.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop DIAZEPAM, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, DIAZEPAM peut entraîner certains effets secondaires. Chez la plupart des patients, ces effets secondaires devraient être mineurs et temporaires, à mesure que votre organisme s'ajuste au médicament. Toutefois, certains effets secondaires pourraient être graves. Consultez votre médecin ou votre pharmacien dès que possible si vous ne vous sentez pas bien pendant le traitement par DIAZEPAM.

Effets secondaires les plus courants :

- Sensation de somnolence ou de fatigue, en particulier au début du traitement
- Une certaine faiblesse musculaire et des étourdissements.

Effets secondaires possibles, mais moins courants :

- Changements de la coloration de la peau, nausées, maux de tête, vision trouble, tremblements, hypotension (faible pression artérielle), incontinence urinaire et constipation;
- Une perte de mémoire peut se produire chez certains patients traités par DIAZEPAM
- Dans de rares cas, des changements dans votre sang et votre foie peuvent se manifester, et votre médecin vous surveillera de près pour déceler l'apparition de tels changements;
- Chutes et fractures.

Effets secondaires liés au sevrage :

- Avec le traitement à long terme par DIAZEPAM, il peut apparaître une dépendance physique et psychologique. Si le traitement est arrêté soudainement, des symptômes de sevrage peuvent apparaître, notamment : maux de tête, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas graves de sevrage, les symptômes peuvent comprendre de l'engourdissement et des picotements dans les extrémités, des hallucinations, une sensibilité accrue à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, ainsi que des crises épileptiques.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez une aide médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Problème de comportements inhabituels (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaine; instabilité psychomotrice; agitation, irritabilité; hallucination (voir ou entendre des choses qui ne sont pas là) ou délire; graves		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez une aide médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	troubles du sommeil, cauchemars, comportement inadapté			
	Réactions allergiques (rougeur de la peau, urticaire, démangeaison, enflure des lèvres, du visage, de la langue, de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules sur la peau, ulcérations ou douleur dans la bouche ou les yeux)			✓
	Dépression. Les symptômes peuvent inclure : difficulté à dormir, variations du poids, sentiments d'autodépréciation, de culpabilité, de regret, de détresse, de désespoir, retrait des situations sociales, des réunions familiales et des activités avec les amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide			✓
Fréquence	Surdosage: somnolence			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez une aide médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Incon-nue	extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration superficielle lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement irrépressible des yeux et faible pression sanguine			
	Dépression respiratoire: respiration lente, superficielle ou faible			✓
	Sevrage Les symptômes graves sont les suivants : catatonie : impression de ne pas pouvoir bouger ou réagir <i>delirium tremens:</i> grave confusion, frissons, battements de coeur irréguliers et transpiration excessive sentiment de dépression dissociation: impression d'être coupé de la réalité hallucinations (visuelles ou auditives) manie: pensées ou comportements hyperactifs psychose: croyance en des choses fausses convulsions:		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et demandez une aide médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	(crises qui parfois ne cessent pas) : perte de conscience avec tremblements irrépressibles pensées ou gestes suicidaires			
	Les autres symptômes sont les suivants: crampes d'estomac, trouble de mémoire ou de concentration; diarrhée; sentiment de malaise ou d'agitation; anxiété grave ou crises de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou au contact physique; tremblements, vomissements; trouble du sommeil, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires; sensation de cuisson ou picotements dans les mains, les jambes ou les pieds; transpiration.			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si ces effets ou de tout autre effet secondaire indésirable vous inquiètent, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Conservez DIAZEPAM dans un contenant opaque et résistant. Conservez à température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Conservez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

Visitant le site Web des déclarations

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou

Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'DIAZEPAM, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html> le site Web du fabricant <https://www.aapharma.ca/fr/>, or by calling 1-877-998-9097.

La présente notice a été préparée par AA Pharma Inc.

Dernière révision : 21 janvier 2022