

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Diazepam Eurogenerics 5 mg comprimés

Diazepam Eurogenerics 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de diazépam.

Chaque comprimé contient 10 mg de diazépam.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque comprimé contient 156,85 mg de lactose.

Chaque comprimé contient 152,10 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Le comprimé est blanc à blanc cassé, rond, plat, d'un diamètre de 8,0 mm, portant l'inscription « 5 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé est blanc à blanc cassé, rond, plat, d'un diamètre de 8,0 mm, portant l'inscription « 10 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Adultes

- Traitement symptomatique de l'anxiété
L'emploi des benzodiazépines n'est indiqué que lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou s'ils causent à la personne à une détresse extrême.
- Traitement symptomatique du syndrome de sevrage alcoolique

Adultes et enfants de plus de 6 ans

- Traitement symptomatique des spasmes musculo-squelettiques (inflammation des muscles ou des articulations, traumatisme), y compris la spasticité causée par des troubles des neurones moteurs supérieurs (tels que l'infirmité motrice cérébrale, la paraplégie, l'athétose et le « syndrome de l'homme raide »).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses doivent être adaptées en fonction de chaque pathologie particulière. Le traitement doit débuter à la plus faible dose efficace, ensuite celle-ci sera augmentée progressivement jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Adultes

Anxiété

- Dose habituelle: 2 mg à 5 mg de diazépam deux à trois fois par jour.
- Dose maximale: Dans les cas sévères, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 30 mg de diazépam par jour, à prendre en 2 à 4 doses séparées. A ajuster sur une base individuelle.
- Il convient d'utiliser la plus faible dose qui permet de contrôler les symptômes.
- Le traitement ne doit pas être poursuivi à la dose complète au-delà de 4 semaines.
- L'utilisation chronique à long terme n'est pas recommandée.
- Le traitement doit toujours être diminué de façon progressive. Chez les patients qui ont pris des benzodiazépines pendant une longue durée, la période de diminution de la dose devra éventuellement être plus longue.

Contrôle des spasmes musculaires

- Spasmes musculaires: Jusqu'à 15 mg de diazépam par jour, en 2 à 4 doses séparées.
- Prise en charge de la spasticité associée aux neurones moteurs supérieurs (telle que l'infirmité motrice cérébrale) dans certains cas particuliers: Si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg de diazépam par jour, à prendre en 3 à 4 doses séparées.

Symptômes du sevrage alcoolique

- 5 mg à 20 mg de diazépam à répéter une fois après 2 à 4 heures si nécessaire, ou 10 mg de diazépam trois à quatre fois au premier jour. Après le premier jour, la dose est généralement diminuée à 5 mg de diazépam trois à quatre fois par jour, selon les besoins.
- Dans les cas sévères, une dose de charge peut être utilisée, en administrant une dose initiale de 10 mg de diazépam toutes les heures jusqu'à obtenir une légère sédation du patient et un état asymptotique, la posologie étant généralement portée à 50 à 80 mg. Le traitement doit être administré à l'hôpital et le patient doit faire l'objet d'une surveillance appropriée.

Populations particulières:

Les personnes relevant des groupes de patients ci-dessous doivent être surveillées régulièrement au début du traitement. Chez les enfants et les adolescents, les patients âgés et les patients présentant une altération de la fonction hépatique, la mise en place d'une surveillance durant le traitement est essentielle afin de réduire au minimum la dose et/ou la fréquence d'administration pour prévenir tout risque de surdosage dû à une accumulation.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans et adolescents

L'administration chez les enfants de plus de 6 ans et les adolescents doit être justifiée par des raisons médicales impérieuses. La demi-vie peut être prolongée chez l'enfant. Le niveau de dose doit être réduit et des ajustements posologiques doivent être effectués sur une base individuelle.

- Dose habituelle: 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel par jour, à partir en 2 à 4 doses séparées. Le traitement doit être instauré à la plus faible dose efficace et la dose augmentée progressivement selon les besoins et la tolérance.

Enfants de moins de 6 ans

Diazepam Eurogenerics n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 6 ans en raison de difficultés de déglutition potentielles. Des formes pharmaceutiques plus appropriées peuvent être disponibles pour les jeunes enfants.

Toutefois, si on envisage une administration chez des enfants de moins de 6 ans, elle ne doit avoir lieu qu'après décision et sous la surveillance médicale stricte d'un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre, anesthésiste, intensiviste), qui déterminera lui-même la dose.

Patients âgés

Le traitement doit être instauré à la plus faible dose possible (2 à 2,5 mg, une ou deux fois par jour) et la dose sera augmentée progressivement selon les besoins et la tolérance.

Ces patients doivent être contrôlés régulièrement au début du traitement afin de réduire au minimum la posologie et/ou la fréquence des prises pour prévenir tout risque de surdosage dû à une accumulation.

Insuffisance rénale

Les ajustements de dose ne sont généralement pas nécessaires. Toutefois, le diazépam sera administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

L'utilisation de benzodiazépines aux métabolites actifs, tels que le diazépam, doit être évitée chez les patients présentant une insuffisance rénale au stade terminal.

Insuffisance hépatique

Ces patients doivent recevoir une dose réduite et être contrôlés régulièrement au début du traitement afin d'ajuster la posologie et la fréquence des prises pour prévenir tout risque de surdosage dû à une accumulation.

Les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ne doivent pas être traités par le diazépam en raison du risque d'encéphalopathie hépatique (voir rubrique 4.3).

Patients en surpoids

Plusieurs études ont montré que la cinétique est modifiée chez les patients en surpoids, par rapport aux patients ayant un poids normal. En comparaison avec les patients de poids normal, la durée du traitement devra être significativement plus longue chez les patients en surpoids avant d'atteindre l'effet maximal du médicament lors d'un traitement à long terme. De même, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se maintenir pendant plus longtemps après l'arrêt du traitement plus prolongé chez les patients en surpoids (voir la rubrique 5.2).

Durée du traitement

La durée du traitement de l'anxiété doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.4). Le patient doit être régulièrement réévalué afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, en particulier lorsqu'il ne présente plus de symptômes. En général, la durée du traitement ne dépassera pas les 8 à 12 semaines, incluant la période de diminution progressive de la posologie.

Dans certains cas, une extension au-delà de la durée maximale de traitement peut s'avérer nécessaire; avant de décider de cette extension, un spécialiste doit procéder à une réévaluation de l'état du patient.

L'efficacité d'un traitement à long terme (> 6 mois) n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques systématiques.

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament doit généralement être pris dans l'après-midi ou la soirée.

Diminution progressive

Le traitement doit toujours être diminué de façon progressive. Chez les patients qui ont pris des benzodiazépines pendant une longue durée, la période de diminution de la dose devra éventuellement être plus longue.

4.3 Contre-indications

Le diazépam est contre-indiqué chez les patients présentant les situations suivantes:

- hypersensibilité au diazépam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- myasthénie grave
- insuffisance respiratoire sévère
- syndrome des apnées du sommeil
- insuffisance hépatique sévère (risque d'encéphalopathie)

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées en monothérapie pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à une dépression (elles peuvent induire un suicide chez ces patients).

Amnésie

Une amnésie antérograde (voir aussi rubrique 4.8) peut survenir, même si les benzodiazépines sont utilisées dans une fourchette de doses habituelles, quoique cet effet soit plus particulièrement observé avec des doses élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inadéquat.

Durée du traitement

Dans l'indication de l'anxiété, la durée du traitement doit être la courte possible (voir rubrique 4.2) et ne dépassera en général pas 8 à 12 semaines, y compris la diminution progressive de la posologie. Cette durée ne sera pas prolongée sans procéder au préalable à une nouvelle évaluation de la situation.

Il peut être utile d'informer le patient au début du traitement que celui-ci sera de durée limitée et de lui expliquer de manière précise comment réduire progressivement la dose. En outre, il est important que le patient soit informé du risque de survenue de symptômes de rebond, car cela permet de réduire au minimum l'anxiété vis-à-vis de tels symptômes dans l'éventualité où ils apparaîtraient lors de l'arrêt du médicament. Lorsque l'on utilise des benzodiazépines à action prolongée, il est important de prévenir le patient du risque lié au passage à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage peuvent survenir.

Réactions psychiatriques et « paradoxales »

Des réactions paradoxales (telles qu'instabilité psychomotrice, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables) ont été rapportées lors de l'utilisation de benzodiazépines. Ces réactions sont potentiellement plus fréquemment observées lors du traitement des enfants et des personnes âgées; si elles surviennent, le traitement devra être arrêté.

Utilisation concomitante d'alcool/de dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante du diazépam et d'alcool et/ou de dépresseurs du SNC est à éviter. Un tel usage concomitant a le potentiel d'augmenter les effets cliniques du diazépam, incluant potentiellement une sédation sévère ainsi qu'une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (voir rubriques 4.5 et 4.9).

Antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues

Le diazépam sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Le diazépam sera évité chez les patients ayant une dépendance aux dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool. Une exception à ceci est la prise en charge de réactions de sevrage aiguës.

La mise en place d'une surveillance en cours de traitement est essentielle afin de réduire au minimum la dose et/ou la fréquence des prises pour prévenir tout risque de surdosage dû à une accumulation.

Lorsque l'on utilise des benzodiazépines à action prolongée, il est important de prévenir le patient du risque lié au passage à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage peuvent survenir.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de diazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription simultanée d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, comme le diazépam, doit être réservée aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est envisageable. Si le médecin décide de prescrire le diazépam en association avec des opioïdes, ce médicament doit être prescrit à la plus faible dose efficace et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir également la recommandation posologique générale en rubrique 4.2).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants (le cas échéant) sur ces symptômes et de leur demander de faire preuve de vigilance (voir rubrique 4.5).

Tolérance

Une certaine diminution de l'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines peut apparaître après une prise répétée durant plusieurs semaines.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du diazépam chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Le diazépam ne doit être administré chez l'enfant qu'avec une extrême prudence et uniquement lorsqu'aucune autre alternative thérapeutique n'est disponible. Les enfants ont une sensibilité accrue aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central. Dans ce groupe de patients, un schéma de métabolisation incomplet peut empêcher ou réduire la formation de métabolites non actifs. Chez l'enfant, la durée du traitement sera la plus courte possible.

Groupes spécifiques de patients

Il est également recommandé d'utiliser une dose plus faible chez les patients ayant une insuffisance respiratoire chronique, en raison du risque de dépression respiratoire. Les patients âgés et les patients affaiblis doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2). En cas d'insuffisance hépatique, il est nécessaire de réduire la posologie. Il est conseillé de contrôler la formule sanguine et la fonction hépatique lors d'un traitement à long terme. L'arrêt brusque du traitement par diazépam chez les patients épileptiques peut entraîner un état de mal épileptique. Le diazépam sera utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines peut conduire au développement d'une dépendance physique (voir rubrique 4.8). Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement; il est aussi plus élevé chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme ou chez les patients présentant des troubles de la personnalité importants.

Sevrage

Si une dépendance physique s'est développée, l'arrêt abrupt du traitement sera associé à des symptômes de sevrage. Ces symptômes peuvent consister en céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les membres, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou convulsions épileptiques.

Anxiété de rebond

Un syndrome transitoire, au cours duquel réapparaissent plus intensément les symptômes ayant motivé l'instauration du traitement par benzodiazépines, peut apparaître lors de l'arrêt du traitement. Il peut s'accompagner d'autres réactions, incluant notamment des sautes d'humeur, une anxiété, des troubles du sommeil et une agitation. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage/syndrome de rebond est plus élevé après un arrêt abrupt du traitement, il est recommandé de diminuer la posologie progressivement.

Excipients

Diazepam Eurogenerics contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Si le diazépam est utilisé avec d'autres agents à action centrale, il convient de prêter attention à la pharmacologie de ces agents, en particulier avec des substances susceptibles de potentialiser l'action du diazépam, ou d'être potentialisées par le diazépam, telles que: neuroleptiques, anxiolytiques/sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs, anticonvulsivants, antihistaminiques sédatifs, antipsychotiques, anesthésiques pour anesthésie générale et analgésiques narcotiques. Un tel usage concomitant peut renforcer les effets sédatifs et provoquer une dépression des fonctions respiratoire et cardiovasculaire.

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

Les patients traités par diazépam ne doivent pas consommer d'alcool en raison des effets inhibiteurs additifs sur le SNC et de la sédation accrue (voir rubrique 4.4).

Association avec des dépresseurs du SNC

Buprénorphine

L'association de buprénorphine avec des benzodiazépines peut entraîner le décès par dépression respiratoire. Cette association doit être évitée en cas de risque de mésusage. Si une utilisation concomitante s'impose, il faut envisager de réduire la dose de l'un ou des deux agents.

Opiïdes

L'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, comme le diazépam, augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépression additif sur le SNC. La posologie et la durée du traitement combiné doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Clozapine

Mécanisme: Synergie pharmacodynamique.

Effet: Hypotension sévère, dépression respiratoire, perte de connaissance et arrêt respiratoire et/ou cardiaque potentiellement fatal. Par conséquent, l'utilisation concomitante est déconseillée et doit être évitée.

Analgésiques narcotiques

L'utilisation concomitante d'analgésiques narcotiques peut favoriser la dépendance psychique en raison de l'amélioration des effets euphorigènes.

Phénobarbital

Mécanisme: Inhibition additive du SNC.

Effet: Augmentation du risque de sédation et de dépression respiratoire.

D'autres médicaments à action centrale tels que les alcaloïdes de l'opium et des dérivés utilisés comme antitussifs, les barbituriques, le baclofène, la thalidomide, le pizotifène et les antihypertenseurs à action centrale, peuvent potentialiser ou être potentialisés par l'action du diazépam.

Associations nécessitant une prudence particulière

Myorelaxants (suxaméthonium, tubocurarine)

Mécanisme: Antagoniste pharmacodynamique potentiel.

Effet: Modification de l'intensité du blocage neuromusculaire.

Théophylline

Mécanisme: Un mécanisme proposé est la liaison compétitive de la théophylline aux récepteurs de l'adénosine dans le cerveau.

Effet: Neutralisation des effets pharmacodynamiques de diazépam, par exemple réduction de la sédation et des effets psychomoteurs.

Interactions pharmacocinétiques

Le diazépam est principalement métabolisé en métabolites pharmacologiquement actifs, à savoir N-desméthyl-diazépam, 3-hydroxydiazépam (témazépam) et oxazépam. Le métabolisme oxydatif du diazépam dépend des isoenzymes CYP2C19 et CYP3A. Les résultats des études *in vivo* menées chez des volontaires humains ont confirmé les observations *in vitro*.

L'oxazépam et le témazépam sont en outre conjugués à l'acide glucuronique. Les substrats du CYP3A4 et/ou du CYP2C19 peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam. Des médicaments tels que l'atazanavir, la cimétidine, le kétoconazole, la fluvamine, la fluoxétine, l'oméprazole, le disulfiram, l'isoniazide, le propranolol, la ticlopidine et la rifampicine inhibent les CYP3A et CYP2C19 et peuvent renforcer l'action du diazépam en augmentant et en prolongeant la sédation. Les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, le millepertuis (*hypericum perforatum*) et certains antiépileptiques peuvent entraîner une diminution sensible des concentrations plasmatiques du diazépam.

Effet d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du diazépam

Utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs

Carbamazépine

Mécanisme: La carbamazépine est un inducteur connu du CYP3A4 et augmente le métabolisme hépatique du diazépam. Cela peut se traduire par une clairance plasmatique trois fois plus élevée et par un raccourcissement de la demi-vie du diazépam.

Effet: Réduction de l'effet du diazépam.

Phénobarbital

Mécanisme: Le phénobarbital est un inducteur connu du CYP3A4 et augmente le métabolisme hépatique du diazépam.

Effet: Réduction de l'effet du diazépam.

Phénytoïne

Mécanisme - La phénytoïne est un inducteur connu du CYP3A4 et augmente le métabolisme hépatique du diazépam.

Effet: Réduction de l'effet du diazépam.

Rifamycine (rifampicine)

Mécanisme: La rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4 et augmente sensiblement le métabolisme hépatique et la clairance du diazépam. Dans une étude menée chez des sujets sains ayant reçu 600 mg ou 1,2 g de rifampicine par jour pendant 7 jours, la clairance du

diazépam a environ quadruplé. L'administration concomitante de rifampicine induit une diminution substantielle des concentrations de diazépam.

Effet: Réduction de l'effet du diazépam. L'utilisation concomitante de rifampicine et du diazépam doit être évitée.

Inhibiteurs

Les agents antiviraux (atazanavir, ritonavir, delavirdine, éfavirenz, indinavir, nelfinavir, saquinavir)

Mécanisme: Les agents antiviraux peuvent inhiber la voie métabolique CYP3A4 pour le diazépam.

Effet: Augmentation du risque de sédation et de dépression respiratoire. Par conséquent, l'utilisation concomitante doit être évitée ou la dose du diazépam doit être réduite.

Composés azolés (fluconazole, kétoconazole, voriconazole)

Mécanisme: Augmentation de la concentration plasmatique des benzodiazépines, en raison de l'inhibition de la voie métabolique CYP3A4 et/ou CYP2C19.

Fluconazole: L'administration concomitante de 400 mg de fluconazole le premier jour et de 200 mg le deuxième jour a augmenté d'un facteur 2,5 l'ASC d'une dose orale unique de 5 mg de diazépam et a prolongé la demi-vie de 31 heures à 73 heures.

Kétoconazole: Le kétoconazole peut augmenter l'action de diazépam et augmenter le risque de somnolence.

Voriconazole: Une étude menée chez des sujets sains a révélé que l'administration de 400 mg de voriconazole deux fois par jour le premier jour et de 200 mg deux fois par jour le deuxième jour a augmenté d'un facteur 2,2 l'ASC d'une dose orale unique de 5 mg de diazépam et a prolongé la demi-vie de 31 heures à 61 heures.

Effet: Risque accru d'effets indésirables et de toxicité de la benzodiazépine. L'utilisation concomitante doit être évitée ou la dose de diazépam doit être réduite.

Fluvoxamine

Mécanisme: La fluvoxamine inhibe à la fois le CYP3A4 et le CYP2C19, ce qui conduit à l'inhibition du métabolisme oxydatif du diazépam. L'administration concomitante de fluvoxamine se traduit par une augmentation de la demi-vie et par une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) du diazépam d'environ 190%.

Effet: Somnolence, diminution des performances psychomotrices et de la mémoire. A la place de la fluvoxamine, il est préférable d'utiliser une benzodiazépine qui est métabolisée par une voie non oxydative.

Associations nécessitant une prudence particulière

Inducteurs

Corticoïdes

Mécanisme: L'utilisation chronique de corticoïdes peut entraîner une augmentation du métabolisme du diazépam sous l'effet de l'induction de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450, ou des enzymes responsables de la glucuroconjugaison.

Effet: Réduction des effets du diazépam.

Inhibiteurs

Cimétidine

Mécanisme: La cimétidine inhibe le métabolisme hépatique du diazépam, ce qui réduit sa clairance et prolonge sa demi-vie. Dans une étude évaluant l'administration de 300 mg de cimétidine quatre fois par jour pendant 2 semaines, on a constaté une augmentation de 57% du taux plasmatique combiné du diazépam et de son métabolite actif, le desméthyldiazépam. Cependant, les temps de réaction et les résultats d'autres tests moteurs et intellectuels sont restés inchangés.

Effets: Augmentation de l'action du diazépam et risque accru de somnolence. Une réduction de la dose de diazépam peut s'avérer nécessaire.

Disulfiram

Mécanisme: Réduction du métabolisme du diazépam, entraînant une prolongation de la demi-vie et une augmentation de la concentration plasmatique du diazépam. L'élimination des métabolites N-desméthyl du diazépam est ralenti, ce qui peut donner lieu à des effets sédatifs marqués.

Effet: Risque accru d'inhibition du système nerveux central, telle que sédation.

Esoméprazole

Mécanisme: L'ésoméprazole inhibe la voie métabolique CYP2C19 pour le diazépam. L'administration concomitante d'ésoméprazole entraîne une prolongation de la demi-vie et une augmentation d'environ 80% des concentrations plasmatiques (ASC) du diazépam.

Effet: Augmentation de l'effet du diazépam. Une réduction de la dose de diazépam peut s'avérer nécessaire.

Fluoxétine

Mécanisme: La fluoxétine inhibe le métabolisme du diazépam via le CYP2C19 ainsi que via d'autres voies, ce qui entraîne des concentrations plasmatiques élevées et une diminution de la clairance du diazépam.

Effet: Augmentation de l'effet du diazépam. L'utilisation concomitante doit être étroitement surveillée.

Jus de pamplemousse

Mécanisme: Le jus de pamplemousse est censé inhiber le CYP3A4 et augmente la concentration plasmatique du diazépam. La C_{max} est augmentée d'un facteur 1,5 et l'ASC d'un facteur 3,2.

Effet: Augmentation possible de l'effet du diazépam.

Isoniazide

Mécanisme: L'isoniazide inhibe les voies métaboliques CYP2C19 et CYP3A4 pour le diazépam.

L'administration concomitante de 90 mg d'isoniazide deux fois par jour pendant 3 jours a prolongé la demi-vie d'élimination du diazépam et a augmenté de 35% de la concentration plasmatique (ASC) du diazépam.

Effet: Augmentation de l'effet du diazépam.

Itraconazole

Mécanisme: Augmentation de la concentration plasmatique du diazépam en raison de l'inhibition de la voie métabolique CYP3A4. Dans une étude menée chez le sujet sain, une administration de 200 mg/jour d'itraconazole pendant 4 jours a augmenté d'environ 15% l'ASC d'une dose orale unique de 5 mg de diazépam ; toutefois, aucune interaction cliniquement significative n'a été relevée sur la base de des tests de performance psychomotrice.

Effet: Augmentation possible de l'effet du diazépam.

Oméprazole

Mécanisme: L'oméprazole inhibe la voie métabolique CYP2C19 pour le diazépam. L'oméprazole prolonge la demi-vie d'élimination du diazépam et augmente les concentrations plasmatiques (ASC) du diazépam. Cet effet a été observé chez les métaboliseurs rapides CYP2C19 mais pas chez les métaboliseurs lents, avec une faible clairance du diazépam.

Effets: Augmentation de l'action du diazépam. Une réduction de la dose de diazépam peut s'avérer nécessaire.

Contraceptifs oraux

Mécanisme: Inhibition du métabolisme oxydatif du diazépam.

Effet: Augmentation des effets du diazépam.

Autres

Cisapride

Mécanisme: Absorption accélérée du diazépam.

Effet: Augmentation temporaire des effets sédatifs du diazépam administré par voie orale.

Kétamine

Mécanisme: En raison de processus d'oxydation similaires, le diazépam inhibe de manière compétitive le métabolisme de la kétamine.

Une prémédication avec le diazépam prolonge la demi-vie de la kétamine, ce qui renforce son effet. Effet: Augmentation de la sédation.

Lévodopa

Mécanisme: Inconnu.

Effet: Dans un petit nombre de cas, l'utilisation concomitante de diazépam a entraîné une réduction des effets de la lévodopa.

Acide valproïque

Mécanisme: Le valproate déplace le diazépam de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique et inhibe son métabolisme.

Effet: Augmentation des concentrations sériques du diazépam.

L'utilisation concomitante de diazépam et d'acide valproïque augmente le risque de psychoses.

Effets du diazépam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Phénytoïne

Mécanisme: Le diazépam peut, de façon imprévisible, augmenter ou diminuer le métabolisme de la phénytoïne, ou encore le laisser inchangé.

Effet: Augmentation ou diminution de la concentration sérique de la phénytoïne. Les concentrations de la phénytoïne doivent être surveillées plus étroitement lorsque le diazépam est ajouté ou arrêté.

Contraceptifs oraux

Mécanisme - effet sur les contraceptifs oraux: On sait que l'administration concomitante de diazépam et de contraceptifs oraux combinés cause des saignements intermenstruels. Le mécanisme sous-jacent à cette réaction est inconnu.

Effet sur les contraceptifs oraux: Saignements intermenstruels, mais aucun échec contraceptif n'a été rapporté.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données basées sur des études de cohortes indiquent que l'exposition à une benzodiazépine durant le premier trimestre n'est pas associée à une augmentation du risque de malformations majeures. Toutefois, certaines études épidémiologiques cas/témoins menées en début de grossesse ont mis en évidence une augmentation du risque de fente labio-palatine. Les données indiquent que le risque d'avoir un nourrisson présentant une fente labio-palatine après exposition de la mère à une benzodiazépine est inférieur à 2/1 000, comparé à un pourcentage attendu d'environ 1/1 000 dans la population générale.

Un traitement par une dose élevée de benzodiazépine durant le deuxième et/ou troisième trimestre de la grossesse a été associé à une diminution des mouvements actifs du fœtus et à une variabilité de son rythme cardiaque.

Lorsque le traitement doit être administré pendant la dernière phase de la grossesse pour des raisons médicales, même à faibles doses, un « syndrome du bébé mou » peut survenir, incluant une hypotonie axiale et des difficultés de succion, qui entraînent une prise de poids réduite. Ces signes sont réversibles mais peuvent persister pendant 1 à 3 semaines, en fonction de la durée de demi-vie du médicament. En cas de prise de fortes doses, le nouveau-né peut développer une dépression respiratoire, des apnées et une hypothermie. De plus, des

symptômes de sevrage, tels qu'hyperexcitabilité, agitation et tremblements, s'observent parfois chez le nouveau-né plusieurs jours après la naissance, même en l'absence de syndrome du bébé mou. L'apparition de symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

En outre, il convient de prendre en considération le fait que le système enzymatique impliqué dans la dégradation du médicament n'est pas encore complètement développé chez les nourrissons (en particulier chez les nourrissons prématurés).

Il convient de demander conseil à un médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le diazépam ne sera pas utilisé pendant la grossesse, sauf sous surveillance médicale stricte.

Allaitement

Le diazépam est excrété dans le lait maternel. Le diazépam ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'être humain.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sédation, amnésie et altération de la fonction musculaire peuvent exercer une influence défavorable sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Lors de périodes de sommeil insuffisant, le risque d'altération de la vigilance peut être accru (voir rubrique 4.5).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence, l'érousement des émotions et la faiblesse musculaire. Ces effets indésirables sont habituellement liés à la dose. Ils surviennent surtout au début du traitement mais disparaissent avec la poursuite de celui-ci.

Les effets indésirables suivants peuvent également se produire:

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas isolés de dyscrasie sanguine et d'agranulocytose ont été rapportés.

Affections psychiatriques

Confusion, émotion figée, vigilance réduite, dépression, augmentation ou diminution de la libido.

Des réactions psychiatriques et paradoxales telles qu'agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables. Le diazépam doit être interrompu si de tels symptômes se produisent. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées.

L'utilisation chronique (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner l'apparition d'une dépendance physique. Une fois la dépendance physique installée, l'arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4). Il existe un risque de dépendance psychique. Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés.

Affections du système nerveux

Ataxie, dysarthrie, céphalées, tremblements, étourdissements. Une amnésie antérograde peut survenir à des doses thérapeutiques; le risque d'apparition de ce trouble augmente en cas

d'utilisation de doses élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inadéquat.

Affections oculaires

Diplopie, vision trouble.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Vertige.

Affections cardiaques

Insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque

Affections vasculaires

Hypotension, dépression circulatoire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Dépression respiratoire, y compris arrêt respiratoire.

Affections gastro-intestinales

Nausées, sécheresse buccale, hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections hépato-biliaires

Ictère (très rare).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les réactions les plus fréquentes sont les éruptions cutanées, l'urticaire, les démangeaisons et l'éruption érythémateuse.

Dans la plupart des cas de réactions cutanées sévères (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), la médication concomitante et l'altération de l'état de santé général présentée par les patients ont été considérées comme des facteurs confondants importants.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire.

Affections du rein et des voies urinaires

Incontinence, rétention urinaire.

Investigations

Modification du pouls, élévation des transaminases (très rare) et élévation du taux sanguin de phosphatase alcaline.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Une augmentation du risque de chutes et de fractures associées a été rapportée chez les personnes âgées utilisant des benzodiazépines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Dans tous les cas de surdosage, il convient d'évaluer si plusieurs agents sont impliqués, par exemple dans le cadre d'une tentative de suicide. Les symptômes de surdosage sont plus prononcés en présence d'alcool ou de médicaments entraînant une dépression du système nerveux central.

Symptômes

Les benzodiazépines peuvent provoquer les symptômes suivants: somnolence, ataxie, dysarthrie et nystagmus. Un surdosage de diazépam menace rarement le pronostic vital lorsque le médicament est pris seul, mais il peut induire une aréflexie, des apnées, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Si un coma survient, il persiste habituellement plusieurs heures, mais il peut se prolonger au-delà de ce délai et présenter un schéma cyclique, en particulier chez les patients âgés. L'effet dépresseur respiratoire des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints d'une affection respiratoire. Les benzodiazépines augmentent les effets d'autres dépresseurs du SNC, dont l'alcool.

Prise en charge

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien selon l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment nécessiter un traitement symptomatique pour les effets cardiovasculaires et respiratoires ou les effets sur le système nerveux central. Pour réduire l'absorption au stade précoce de l'intoxication, un traitement par charbon actif peut être administré dans un délai de 1 à 2 heures. Si le patient est inconscient, le charbon actif doit être administré en assurant la protection des voies respiratoires. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique doit être envisagé mais il ne sera pas administré de façon systématique.

Si la dépression du système nerveux central est sévère, envisager l'utilisation du flumazénil, un antagoniste spécifique des récepteurs des benzodiazépines. Le flumazénil doit uniquement être administré sous surveillance étroite. En raison de sa courte demi-vie (environ 1 heure), il est essentiel de surveiller l'état clinique du patient. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en cas d'intoxication mixte avec des médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (p. ex. antidépresseurs tricycliques).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Anxiolytiques, dérivés des benzodiazépines, Code ATC: N05BA01.

Les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Les benzodiazépines amplifient les propriétés neuronales inhibitrices du neurotransmetteur acide gamma amino-butérique (GABA).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après ingestion orale, le diazépam est rapidement et complètement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans un délai de 30 à 90 minutes. L'absorption est retardée et réduite lorsque le diazépam est administré avec un repas modérément gras. En présence de nourriture, le temps de retard moyen est d'environ 45 minutes, par rapport à 15 minutes lorsque le patient est à jeun. On observe aussi une

augmentation du délai moyen pour atteindre des concentrations maximales d'environ 2,5 heures en présence de nourriture, par rapport à un délai de 1,25 heure à jeun. Cela se traduit par une diminution moyenne de la C_{max} de 20%, en plus d'une diminution de 27% de l'ASC (intervalle: 15% à 50%) en cas d'administration avec de la nourriture.

Distribution

Après administration orale de 5 mg de diazépam, une concentration plasmatique maximale d'environ 176 µg/ml est obtenue après ½ à 1 heure. Une distribution ultérieure entraîne une baisse sensible de la concentration plasmatique, qui persiste pendant 2 à 4 heures. Le diazépam et ses métabolites sont fortement liés aux protéines plasmatiques (diazépam: 98%). Le diazépam et ses métabolites traversent la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire et sont également présents dans le lait maternel à des concentrations 10 fois inférieures à celles retrouvées dans le plasma maternel (voir rubrique 4.6). Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,8-1,0 l/kg. La demi-vie de distribution est atteinte en 3 heures

Biotransformation

Le diazépam est principalement métabolisé en métabolites pharmacologiquement actifs, à savoir N-desméthyl-diazépam, témazépam et oxazépam. Le métabolisme oxydatif du diazépam dépend des isoenzymes CYP3A4 et CYP2C19. L'oxazépam et le témazépam sont en outre conjugués à l'acide glucuronique. La demi-vie du métabolite N-déméthyl-diazépam, qui est biologiquement actif, est de 2 à 4 jours.

Élimination

La baisse du profil de concentration plasmatique en fonction du temps après administration orale est biphasique: une phase initiale de distribution rapide et étendue est suivie d'une phase d'élimination terminale prolongée (demi-vie de maximum 48 heures). La demi-vie d'élimination terminale du métabolite actif N-desméthyl-diazépam est de 100 heures au maximum. Le diazépam et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine, essentiellement sous leurs formes conjuguées; par ailleurs, 10% sont excrétés dans les selles. La clairance du diazépam est comprise entre 20 et 30 ml/min.

Populations particulières

La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients atteints d'une maladie hépatique. En présence d'insuffisance rénale, la demi-vie du diazépam n'est pas modifiée de manière cliniquement significative.

Demi-vie: Patients âgés: 70 à 100 heures. Enfants: Prématurés: 40-110 heures; nouveau-né à terme: environ 30 heures; jusqu'à 1 an: environ 10 heures; au-delà de 1 an: environ 20 heures.

Patients en surpoids

Plusieurs études ont montré que la cinétique est modifiée chez les patients en surpoids, par rapport aux patients ayant un poids normal. Durant une étude dans laquelle les sujets avaient reçu 2 mg de diazépam par nuit durant 30 jours, l'accumulation a été retardée et la demi-vie de la quantité accumulée de diazépam chez les sujets obèses a été prolongée par rapport aux personnes ayant un poids normal (7,8 jours contre 3,1 jours). De même, la quantité accumulée du métabolite desméthyl-diazépam était considérablement plus élevée. La demi-vie d'élimination plasmatique de diazépam a été prolongée à 82 heures chez les sujets en surpoids. L'altération de la pharmacocinétique observée dans le cas d'un traitement à long terme chez les patients en surpoids était vraisemblablement due au volume de distribution.

Ces données démontrent qu'en comparaison avec les patients de poids normal, la durée du traitement devra être significativement plus longue chez les patients en surpoids avant d'atteindre l'effet maximal du médicament au cours d'un traitement à long terme. De même, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se maintenir pendant plus longtemps après l'arrêt du traitement plus prolongé chez les patients en surpoids.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de fertilité menées chez les rats ont montré une diminution du nombre de grossesses et du nombre de descendants vivants après l'administration orale de 100 mg/kg/jour de diazépam.

Aucun effet tératogène chez la progéniture n'a été constaté lors d'études réalisées chez le rat et le lapin après l'administration de 80 à 300 mg/kg/jour et de 20 à 50 mg/kg/jour de diazépam, respectivement. Cependant, le diazépam s'est révélé tératogène aux doses de 45 à 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. Des études de mutagenèse ont montré des résultats contradictoires.

Le potentiel cancérigène de doses orales de diazépam a été étudié chez plusieurs espèces de rongeurs. Une augmentation de la fréquence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez les souris mâles. Aucune augmentation significative n'a toutefois été constatée chez les souris femelles, les rats, les hamsters et les gerbilles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Diazepam Eurogenerics est conditionné dans des plaquettes en Al/PVC ou dans des flacons blancs en PEHD dotés d'un capuchon à vis en PE. Ces plaquettes, ainsi que la notice d'information destinée au patient, sont placées dans une boîte sur laquelle est imprimé le texte d'étiquetage. Soit les flacons contiennent une étiquette livret, soit les flacons sont placés, avec la notice d'information destinée au patient, dans une boîte sur laquelle est imprimé le texte d'étiquetage.

Diazepam Eurogenerics est conditionné dans des plaquettes en Al/PVC ou dans des flacons blancs en PEHD dotés d'un capuchon à vis en PE. Ces plaquettes, ainsi que la notice d'information destinée au patient, sont placées dans une boîte sur laquelle est imprimé le texte d'étiquetage. Soit les flacons contiennent une étiquette livret, soit les flacons sont placés, avec la notice d'information destinée au patient, dans une boîte sur laquelle est imprimé le texte d'étiquetage.

Conditionnements: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 40, 40x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 et 100x1 comprimés en plaquettes ou 20 comprimés en flacons.

Conditionnements: 20, 20x1, 25, 25x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 100 et 100x1 comprimés en plaquettes ou 20 comprimés en flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA
Heizel Esplanade b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Diazepam Eurogenerics 5 mg comprimés (plaquette): BE590151
Diazepam Eurogenerics 5 mg comprimés (flacon): BE590177
Diazepam Eurogenerics 10 mg comprimés (plaquette): BE590186
Diazepam Eurogenerics 10 mg comprimés (flacon): BE590195

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 09 septembre 2021

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 01/2026
Date de mise à jour du texte: 01/2022