

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diazetop 2 mg comprimés
Diazetop 5 mg comprimés
Diazetop 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de diazépam.
Chaque comprimé contient 5 mg de diazépam.
Chaque comprimé contient 10 mg de diazépam.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé de Diazetop 2 mg contient 168,1 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Diazetop 5 mg contient 165,1 mg de lactose monohydraté.
Chaque comprimé de Diazetop 10 mg contient 160,1 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Diazetop 2 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 2 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Diazetop 5 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 5 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Diazetop 10 mg : comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat, de 8 mm de diamètre, avec l'inscription « 10 » sur une face et une barre de cassure sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes :

- Traitement symptomatique de l'anxiété.
Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou s'ils soumettent l'individu une détresse extrême.
- Traitement symptomatique du syndrome du sevrage alcoolique

Adultes et enfants de plus de 6 ans :

- Traitement symptomatique des spasmes musculaires squelettiques (inflammation des muscles ou des articulations, traumatismes), y compris la spasticité causée par des troubles du neurone moteurs supérieur (comme la paralysie cérébrale, paraplégie ainsi que l'athétose et le syndrome de la personne raide (stiff-person)).

Diazetop est indiqué chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans.

L'utilisation de benzodiazépines chez les enfants de moins de 6 ans n'aura lieu que selon la décision et sous la supervision d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue, anesthésiste, spécialiste des soins intensifs), qui déterminera lui-même la dose.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les doses doivent être adaptées en fonction de chaque cas particulier. Il convient que le traitement débute par de faibles doses et que celles-ci soient ensuite progressivement augmentées jusqu'à l'obtention de l'effet optimal.

Dans l'indication de l'anxiété, le traitement doit être aussi court que possible (voir rubrique 4.4). Une réévaluation régulière de l'état du patient et de la nécessité de continuer le traitement s'impose, surtout si le patient ne présente pas 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, il convient de procéder à une réévaluation de l'état du patient avec une expertise particulière.

L'efficacité du traitement à long terme (> 6 mois) n'a pas été évalué par des études cliniques symptomatiques.

Ce médicament doit être pris habituellement dans l'après-midi ou le soir.

Dans la pratique courante, la dose habituelle est la suivante:

Adultes

Dose initiale : 5 à 10 mg.

Selon la sévérité des symptômes : 5 à 20 mg/jour.

Une dose orale unique ne dépassera normalement pas 10 mg.

Population pédiatrique

Le diazépam n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans en raison de problèmes de déglutition. Pour les enfants plus jeunes, d'autres formes pharmaceutiques sont disponibles.

L'utilisation chez les enfants de moins de 6 ans n'aura lieu que selon la décision et sous la supervision d'un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre, anesthésiste et spécialiste des soins intensifs), qui déterminera lui-même la dose.

Chez les enfants de moins de 6 mois, le spécialiste n'utilisera le Diazetop que si aucun autre médicament n'est disponible, car on ne connaît pas l'efficacité et la sécurité du Diazetop chez les patients.

Population pédiatrique de plus de 6 ans:

0,1 à 0,3 mg/kg/jour.

Dans le schéma suivant sont données les doses moyennes habituelles par indication à titre indicatif.

Indications	Adultes	Population pédiatrique
Etats d'anxiété Traitement chronique	10 mg PO O en plusieurs prises/jour (2,5 mg le matin et 2,5 mg l'après-midi et 5 mg le soir)	NA
Contractures musculaires et spasticité Traitement chronique	2 à 10 mg 3-4 x par jour PO	2 à 40 mg PO en plusieurs prises/jour
Symptômes de sevrage alcoolique	10 mg, 3 à 4 fois au cours des 24 premières heures, et réduit à 5 mg 3 à 4 fois par jour, au	NA

	besoin.	
--	---------	--

Populations particulières

Personnes âgées et débilitées:

Le traitement doit être initié à la dose la plus faible possible (2 à 2,5 mg, une à deux fois par jour) et augmenté de manière progressive si nécessaire et toléré.

Ces patients devront être réévalués régulièrement au début du traitement en vue de réduire la dose et/ou la fréquence des prises, afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation.

Insuffisance rénale

Une adaptation de la posologie n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, la prudence est recommandée lorsque l'on traite avec du diazépam des patients atteints d'une insuffisance rénale.

Les benzodiazépines avec métabolites actifs tels que le diazépam, doivent être évitées chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique

Ces patients devront recevoir une dose réduite et seront réévalués régulièrement au début du traitement en vue d'adapter la dose et la fréquence des prises afin d'éviter tout risque de surdosage dû à une accumulation.

Patients en surpoids

Diverses études ont démontré que les cinétiques sont modifiées chez les patients en surpoids, par rapport à ceux qui ont un poids normal. Les patients en surpoids nécessitent une période de traitement significativement plus longue que les patients ayant un poids normal, avant que l'effet maximal du médicament ne se produise lors d'un traitement à long terme. De la même façon, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se produire durant des périodes plus longues après l'interruption du traitement à plus long terme des patients en surpoids (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Diazetop est contre-indiqué chez les patients présentant :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées comme traitement de première intention de la psychose.

Les benzodiazépines ne seront pas utilisées seules pour traiter la dépression ou une anxiété associée à une dépression (risque de précipiter ces patients vers le suicide).

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde (voir rubrique 4.8). Celle-ci peut survenir lors d'utilisation de doses thérapeutiques, le risque augmentant à doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.

Durée du traitement

Dans l'indication de l'anxiété, la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne dépassera en général pas les 8 à 12 semaines, y compris la diminution progressive de la posologie. Une administration de plus longue durée impliquera une réévaluation de la situation.

Il peut être utile d'informer le patient au début du traitement que ce dernier sera de durée limitée et d'expliquer précisément comment la posologie sera progressivement diminuée. Par ailleurs, il est important que le patient soit averti de la possibilité du phénomène rebond qui peut survenir lors de l'arrêt du traitement, minimisant ainsi l'anxiété que ces symptômes venaient à se produire durant l'arrêt du médicament. Lors de l'utilisation de benzodiazépines, des symptômes d'abstinence peuvent se développer lors du passage à une benzodiazépine dont la demi-vie d'élimination est considérablement plus courte.

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions paradoxales (telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles du comportement) sont connues comme pouvant apparaître avec les benzodiazépines. De telles réactions se rencontrent plus souvent chez les enfants et les personnes âgées et doivent résulter à un arrêt du traitement.

Usage concomitant d'alcool et/ou de dépresseurs du système nerveux central

L'usage concomitant de diazépam avec de l'alcool ou/et des dépresseurs du système nerveux central devrait être évité. Un tel usage a le potentiel d'augmenter les effets cliniques du diazépam pouvant inclure une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (voir rubriques 4.5 et 4.9).

Antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie

Diazépam devrait être utilisé avec extrême prudence chez les patients avec un antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Diazépam devrait être évité chez les patients avec une dépendance aux dépresseurs du système nerveux central y compris l'alcool, excepté lors de prise en charge de réactions d'abstinence aiguës.

Le patient sera contrôlé régulièrement afin de minimiser la dose et/ou la fréquence d'administration et de prévenir le surdosage dû à l'accumulation.

Lorsque des benzodiazépines à longue durée d'action sont utilisées, des symptômes d'abstinence peuvent se développer en passant à une benzodiazépine avec une demi-vie d'élimination considérablement plus courte.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de diazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, le coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés tel que le diazépam avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. S'il est décidé de prescrire du diazépam avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également la recommandation de dose générale à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis de près pour les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (si d'application), de connaître ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Tolérance

Après utilisation répétée pendant plusieurs semaines, une perte de réponse aux effets hypnotiques des benzodiazépines peut se développer.

Population pédiatrique

Etant donné que l'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois n'ont pas été démontrées, diazépam devrait être utilisé dans cette tranche d'âge avec extrême prudence et seulement quand d'autres alternatives thérapeutiques ne sont pas disponibles.

Les enfants ont une sensibilité accrue aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central. Chez cette catégorie de patients, un schéma incomplet de métabolisation peut empêcher ou réduire la formation de métabolites non actifs. Chez les enfants, la durée du traitement sera aussi courte que possible.

Groupes de patients spécifiques

Chez les patients atteints de myasthénie grave auxquels Diazetop est prescrit, il y a lieu d'être prudent en raison de la faiblesse musculaire préexistante.

Une plus faible dose est recommandée chez les patients avec une insuffisance respiratoire chronique, en raison du risque de dépression respiratoire.

De plus faibles doses seront utilisées chez les personnes âgées et les patients affaiblis (voir rubrique 4.2).

En cas d'insuffisance rénale et/ou 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 brutal du traitement avec le diazépam chez les patients épileptiques peut résulter en une crise épileptique.

Le diazépam devrait être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines et d'agents analogues peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces produits (voir rubrique 4.8). Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement, il est aussi plus grand chez les patients présentant un antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie ou chez les patients avec des troubles de la personnalité.

Abstinence

Une fois que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brusque du traitement sera accompagné de phénomènes d'abstinence. Ceux-ci peuvent consister en céphalées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion et irritabilité ou agression. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, aux bruits et aux contacts physiques, hallucinations ou crises épileptiques.

Anxiété rebond

Un syndrome transitoire, au cours duquel réapparaissent plus intensément les symptômes qui ont conduit au traitement par benzodiazépine, peut survenir à l'arrêt du traitement. Elle peut être accompagnée d'autres réactions telles que changements d'humeur, anxiété, perturbations du sommeil et nervosité.. Etant donné que le risque de syndrome d'abstinence et d'effet rebond est plus important après un arrêt brusque du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie.

Diazetop comprimés contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Si le diazépam est utilisé avec d'autres agents qui agissent sur le système nerveux central, une attention toute particulière devra être accordée à la pharmacologie des agents en question, en particulier avec les composés qui peuvent potentialiser ou être potentialisés par l'action de diazépam, tels que les neuroleptiques, les anxiolytiques-sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs, les anticonvulsivants, les antihistaminiques sédatifs, les antipsychotiques, les anesthésiques pour

l'anesthésie générale et les analgésiques narcotiques. Une telle utilisation concomitante peut augmenter les effets sédatifs et causer la dépression des fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

L'alcool ne doit pas être consommé pendant un traitement avec du diazépam en raison de l'inhibition additive du système nerveux central et de la sédation accrue (voir rubrique 4.4).

Combinaison avec des dépresseurs du SNC

Buprénorphine

La combinaison de la buprénorphine avec des benzodiazépines peut causer la mort par dépression respiratoire. Il doit être évité en cas d'utilisation incorrecte. Si une utilisation concomitante est nécessaire, envisagez de réduire la dose de l'un des deux agents.

Opioïdes

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

Clozapine

Mécanisme: synergie pharmacodynamique

Effet: hypotension sévère, dépression respiratoire, inconscience et respiration potentiellement fatale et/ou arrêt cardiaque. Par conséquent, l'utilisation concomitante est déconseillée et doit être évitée.

Analgésiques narcotiques

L'utilisation concomitante d'analgésiques narcotiques peut favoriser la dépendance psychique due à l'amélioration des effets euphoriques.

Phénobarbital

Mécanisme: inhibition additive du SNC.

Effet: augmentation du risque de sédation et 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, le thalidomide, le pizotifène et les antihypertenseurs à action centrale peuvent potentialiser ou être potentialisés par l'action du diazépam.

Une attention particulière à l'utilisation concomitante

Myorelaxants (le suxaméthonium, la tubocurarine).

Mécanisme: possible antagoniste pharmacodynamique.

Effet: intensité modifiée du blocage neuromusculaire.

Théophylline

Mécanisme: un mécanisme proposé est la liaison compétitive de la théophylline à des 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

Diazépam est principalement métabolisé aux métabolites pharmacologiquement actifs N-desméthyldiazépam, 3-hydroxydiazépam (témazépam) et l'oxazépam. Le métabolisme oxydatif du diazépam est exécuté par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A. Les résultats des études in vivo chez des volontaires humains ont confirmé les observations in vitro.

Oxazépam et témazépam sont en outre conjugués à l'acide glucuronique. Les substrats du CYP3A4 et/ou du CYP2C19 peuvent potentiellement altérer la pharmacocinétique du diazépam. Des médicaments tels que l'atazanavir, la cimétidine, le kétoconazole, la fluvoxamine, la fluoxétine,

l'oméprazole, le disulfiram, l'isoniazide, le propranolol, la ticlopidine et la rifampicine qui sont des inhibiteurs du CYP3A et CYP2C19 peuvent augmenter l'action du diazépam en augmentant et en prolongeant la sédation. Les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, *l'Hypericum perforatum* et certains antiépileptiques peuvent se traduire par une diminution sensible des concentrations plasmatiques du diazépam.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du diazépam

L'utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs

Carbamazépine

Mécanisme: la carbamazépine est un inducteur connu du CYP3A 4 et augmente le métabolisme hépatique du diazépam. Cela peut entraîner une clairance plasmatique 3 fois plus grande et une demi-vie plus courte du diazépam.

Effet: effets réduits du diazépam.

Phénobarbital

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

Effet: effets réduits du diazépam.

Phénytoïne

Mécanisme : la phénytoïne est un inducteur connu du CYP3A4 et augmente le métabolisme hépatique du diazépam.

Effet: effets réduits 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 chez des sujets sains chez qui on a administré 600 mg ou 1,2 g de rifampicine par jour pendant 7 jours, la clairance du diazépam a plus ou moins quadruplé. La co-administration avec la rifampicine donne lieu à une diminution substantielle des concentrations de diazépam.

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

Inhibiteurs

Les agents antiviraux (atazanavir, ritonavir, delavirdine, efavirenz, 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 devrait être évitée ou la dose du diazépam doit être réduite.

Azols (fluconazole, kétoconazole, voriconazole)

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

Fluconazole: la co-administration avec 400 mg de fluconazole le premier jour et 200 mg le deuxième jour a augmenté de 2,5 fois 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: la kétoconazole peut augmenter l'action de diazépam et augmenter le risque de somnolence.

Voriconazole: une étude chez des sujets sains a révélé que 400 mg de voriconazole deux fois par jour le premier jour et 200 mg deux fois par jour, le deuxième jour a augmenté de 2,2 fois l'AUC 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 la toxicité de la benzodiazépine. L'utilisation concomitante doit être évitée ou la dose de diazépam doit être réduite.

Fluvoxamine

Mécanisme: la fluvoxamine inhibe la CYP3A4 et la CYP2C19 ce qui conduit à l'inhibition du métabolisme oxydatif du diazépam. Co-administration avec fluvoxamine a pour résultat une demi-vie accrue et une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) du diazépam d'environ 190%.

Effet: somnolence, diminution de la performance de la psychomotrice et de la mémoire. Il serait préférable d'utiliser les benzodiazépines qui sont métabolisées par une voie non oxydative.

Une attention particulière à l'utilisation concomitante

Inducteurs

Corticoïdes

Mécanisme: l'utilisation chronique de corticostéroïdes peut entraîner une augmentation du métabolisme du diazépam dû à l'induction du cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4, ou des enzymes responsables de la glucuronidation.

Effet: effets réduits du diazépam.

Inhibiteurs

Cimétidine

Mécanisme: la cimétidine inhibe le métabolisme hépatique du diazépam, en réduisant sa clairance et en prolongeant sa demi-vie. Dans une étude où 300 mg de cimétidine a été administré 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, desméthyldiazépam. Mais les temps de réaction et d'autres tests moteurs et intellectuels sont restés inchangés.

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

Disulfiram

Mécanisme: réduction du métabolisme du diazépam conduisant à une demi-vie prolongée 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 de l'inhibition du système nerveux central comme la sédation.

Esomeprazole

Mécanisme: l'esoméprazole inhibe la voie métabolique CYP2C19 pour le diazépam. La co-administration avec de l'esoméprazole, résulte en une demi-vie prolongée et en une augmentation d'environ 80% des concentrations plasmatiques (ASC) du diazépam.

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

Fluoxétine

Mécanisme: la fluoxétine inhibe le métabolisme du diazépam via la CYP2C19 et 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 la CYP3A4 et augmente la concentration plasmatique du diazépam. Le C_{max} est augmenté de 1,5 fois et l'ASC de 3,2 fois.

Effet: Possible effet accru de diazépam.

Isoniazide

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

La co-administration avec 90 mg d'isoniazide deux fois par jour pendant 3 jours a entraîné une élimination prolongée de la demi-vie du diazépam et d'une augmentation de 35% de la concentration plasmatique (AUC) du diazépam.

Effet: augmentation de l'effet du diazépam.

Itraconazole

Mécanisme: augmentation de la concentration plasmatique du diazépam due à l'inhibition de la voie métabolique du CYP3A4. Dans une étude avec le sujet sain, une administration de 200 mg/jour d'itraconazole pendant 4 jours, a augmenté d'environ 15 % l'AUC d'une dose orale unique de 5 mg de diazépam, mais il n'y avait pas d'interaction cliniquement significative, tel que déterminé par des tests de performance psychomotrice.

Effet: possible effet accru de 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 s'est vu dans les métaboliseurs rapides CYP2C19 mais pas dans les métaboliseurs lents, avec une faible clairance du diazépam.

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

Contraceptifs oraux

Mécanisme: inhibition du métabolisme oxydatif du diazépam.

Effet: effets accrus 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 des processus d'oxydation similaires, le diazépam inhibe de manière compétitive le métabolisme de la kétamine.

Une prémédication avec le diazépam conduit à une demi-vie prolongée de la kétamine avec comme conséquence un effet amélioré.

Effet: sédation accrue.

Levodopa

Mécanisme: inconnu.

Effet: dans un certain nombre d'études de cas, l'utilisation concomitante avec le diazépam a entraîné une réduction des effets de la lévodopa.

Acide valproïque

Mécanisme: Valproate déloge le diazépam de ses foyers de fixation à l'albumine plasmatique et inhibe son métabolisme.

Effet: augmentation des concentrations sériques du diazépam.

L'utilisation concomitante du diazépam et de l'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, diminuer ou laisser inchangé le métabolisme de la phénytoïne.

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 supprimé.

Contraceptifs oraux

Mécanisme : effet sur les contraceptifs oraux: l'administration concomitante du diazépam et des contraceptifs oraux combinés est reconnue pour causer des saignements. Le mécanisme de cette réaction est inconnue.

Effet sur les contraceptifs oraux: métrorragies , mais aucun échec contraceptif n'a été rapportée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Des études chez l'animal ont montré une toxicité pour la reproduction (voir rubrique 5.3).

L'innocuité du diazépam pendant la grossesse humaine n'a pas été établie. Une augmentation du risque de malformation congénitale associée à l'utilisation de benzodiazépines au cours du premier trimestre de la grossesse a été suggérée. Un examen des événements indésirables spontanés signalés n'a pas montré une incidence plus élevée que celle attendue dans une population non traitée. Les benzodiazépines ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative plus sûre. Avant d'administrer du diazépam pendant la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, - comme avec tout autre médicament - les risques pour le fœtus seront évalués par rapport aux avantages thérapeutiques attendus pour la mère.

L'administration continue de benzodiazépines pendant la grossesse peut provoquer une hypotension, une insuffisance respiratoire et une hypothermie chez le nourrisson. L'apparition de symptômes de sevrage chez les nourrissons a été rapporté occasionnellement avec cette classe de médicaments.

Des précautions seront prises si le diazépam est utilisé pendant le travail, car une dose élevée unique peut produire des irrégularités dans la fréquence cardiaque fœtale, une hypotonie, une mauvaise succion, une hypothermie et une dépression respiratoire modérée chez le nouveau-né.

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

Allaitement

Étant donné que le diazépam est excrété dans le lait maternel, il ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études chez l'animal ont montré une diminution du taux de gestation et une réduction du nombre de descendants survivants chez le rat à fortes doses (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données humaines.

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. Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance peut être augmentée (voir rubrique 4.5).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

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

Liste tabulaire des effets indésirables

Les effets secondaires suivants peuvent également survenir. Le tableau ci-dessous est basé sur l'expérience post-commercialisation et les effets indésirables sont classés selon la classe MedDRA System Organ. Les groupes fréquentiels sont définis selon la convention suivante : très fréquents ($\geq$

1/100), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$) et inconnus (ne peuvent être estimés à partir des données disponibles) :

MedDRA System Organ Classe	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Inconnu (ne peut pas être estimé à partir des données disponibles)
Troubles du système sanguin et lymphatique						Dyscrasie sanguine, agranulocytose
Troubles psychiatriques						Confusion et désorientation, pauvreté émotionnelle, dépression, augmentation ou diminution de la libido. Réactions psychiatriques et paradoxaless ^a tels que l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, l'illusion, les rages, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, les comportements inappropriés et d'autres effets comportementaux indésirables
Troubles du système nerveux						Ataxie, y compris instabilité lors de la marche, dysarthrie, maux de tête, tremblements, vertiges, diminution de la vigilance, difficulté à se concentrer, amnésie antérograde ^b , sommolence ^c
Troubles oculaires						Diplopie, vision floue
Troubles de l'oreille et du labyrinthe						Vertige
Troubles cardiaques						Insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque,

						dépression circulatoire, fréquence cardiaque irrégulière
Troubles vasculaires						Hypotension
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						Dépression respiratoire, y compris arrêt respiratoire
Troubles gastro-intestinaux						Nausées, bouche sèche, augmentation de la salivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux
Troubles hépatobiliaires						Jaunisse, augmentation des transaminases, augmentation de la phosphatase alcaline dans le sang
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés						Réactions cutanées (éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, éruption érythémateuse, syndrome de Stevens-Johnson ^d , nécrolysé épidermique toxique ^d et érythème multiforme ^d)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						Faiblesse musculaire ^c
Troubles rénaux et urinaires						Rétention urinaire, incontinence
Troubles généraux et conditions du site d'administration						Fatigue ^c
Blessures, empoisonnements et complications procédurales						Chutes et fractures associées ^e

^a Le diazépam doit être arrêté si de tels symptômes apparaissent. Ils sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les personnes âgées.

^b L'amnésie antérograde peut survenir en utilisant des doses thérapeutiques, le risque augmentant à des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.

^c Ces réactions sont généralement liées à la dose. Il se produit principalement au début du traitement, mais disparaît généralement avec une administration répétée.

^d Dans la plupart des cas de réactions cutanées sévères, les médicaments concomitants et les patients présentant une altération de l'état général ont été considérés comme des facteurs de confusion importants.

^e Il existe un risque accru de chutes et de fractures associées chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris l'alcool) et les patients âgés utilisant des benzodiazépines.

L'utilisation chronique (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner le développement d'une dépendance physique. Une fois que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique peut survenir. Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés.

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

Site internet : 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 une tentative de suicide. Les symptômes de surdosage sont plus prononcés en présence d'alcool ou de drogues entraînant une dépression du système nerveux central.

Symptômes

Les benzodiazépines causent communément somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus. Un surdosage de Diazetop constitue rarement un danger mortel s'il est pris seul, mais peut conduire à une aréflexie, une apnée, une hypotension, une dépression cardiorespiratoire et un coma. Le coma, s'il survient, dure habituellement quelques heures, mais peut être prolongé et cyclique, particulièrement chez les personnes âgées. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus sérieux chez les patients avec une maladie respiratoire.

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

Traitement

Surveillez les signes vitaux du patient et instituez des mesures de support 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. Une absorption additionnelle sera empêchée en utilisant un traitement dans les 1-2 heures avec du charbon activé. Si le charbon activé est utilisé, la protection des voies respiratoires est impérative pour les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être considéré, cependant ce n'est pas une mesure de routine.

L'utilisation du Flumazénil, un antagoniste spécifique des benzodiazépines, peut être considéré en cas de dépression sévère du système nerveux central.. Celui-ci sera seulement administré sous surveillance étroite. A cause de sa demi-vie courte (approximativement 1h), le monitoring de l'état clinique du patient reste essentiel.. Flumazénil est à utiliser avec extrême prudence dans le cas d'intoxication mixte avec des médicaments qui abaissent le seuil épileptique (par ex. , les antidépresseurs tricycliques). Referez-vous au resume des caracteristiques du produit de Flumazenil (Anexate®) pour plus d'informations sur l'utilisation correcte de ce médicament.

5. PROPRIÉTÉS 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 administration orale, le diazépam est rapidement et complètement résorbé à partir du tractus gastro-intestinal et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 90 minutes. L'absorption est retardée et diminuée lorsqu'il est administré avec un repas modérément gras. En présence de nourriture, les temps de retard moyens sont d'approximativement 45 minutes par rapport à 15 minutes lorsqu'à jeun. Il y a aussi une augmentation du temps moyen pour atteindre des pics de concentration d'environ 2,5 heures en présence de nourriture par rapport à 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 (de 15% à 50%), lorsqu'elle est administrée 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 de 2-4 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 du 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 tels que le N-desméthyl-diazépam, le témazépam et l'oxazépam. Le métabolisme oxydatif du diazépam est médié par les isoenzymes CYP3A 4 et CYP2C19. Par la suite, l'oxazépam et le témazépam sont conjugués à l'acide glucuronique. La demi-vie du métabolite N-déméthyl-diazépam, qui est biologiquement actif, est de 2-4 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 étant suivie d'une phase d'élimination terminale prolongée (demi-vie jusqu'à 48 heures). La demi-vie d'élimination terminale du métabolite actif N-desméthyl-diazépam est d'environ 100 heures. Le diazépam et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine, sous leurs formes conjuguées. 10% sont excrétés dans les selles. La clairance du diazépam est de 20-30 ml/min.

Population 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, de manière significative, cliniquement modifiée.

Demi-vie : patients âgés : 70-100 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

Diverses études ont démontré que les cinétiques sont modifiées chez les patients en surpoids, par rapport à ceux qui ont un poids normal. Durant une étude dans laquelle des sujets de test ont 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 était étendue par rapport aux personnes ayant un poids normal (7,8 jours contre 3,1 jours). La quantité accumulée du métabolite desméthyl-diazépam était aussi considérablement étendue. La demi-vie d'élimination plasmatique de diazépam a été étendue à 82 heures chez les sujets de test en surpoids. L'altération de la pharmacocinétique dans le cas d'un traitement à long terme chez les patients en surpoids était probablement due au volume de distribution. Ces données démontrent que les patients en surpoids nécessitent une période de traitement significativement plus longue que les patients ayant un poids normal, avant que l'effet maximal du médicament ne se produise lors d'un traitement à long terme. De la même façon, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se produire durant des périodes plus longues après l'interruption du traitement à plus long terme des patients en surpoids

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques provenant d'études de routine sur la pharmacologie d'innocuité, la toxicologie à doses répétées, la génotoxicité et la cancérogenèse ne suggèrent pas de risque spécifique pour l'homme.

Fertilité

Dans les études de reproduction chez le rat, une diminution du nombre de grossesses et une diminution du nombre de descendants survivants ont été démontrées après l'administration de diazépam, avant et pendant l'accouplement, pendant la grossesse et pendant la période d'allaitement.

Tératogenèse

L'exposition au diazépam dans les trois premiers mois augmentait le risque de fente labiale et de fente palatine chez la souris, bien que cela n'ait pas été observé chez les rats ou les lapins. Des anomalies du système nerveux central et une altération permanente de la progéniture ont été observées chez le rat.

6. DONNÉES 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

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Diazetop comprimés sont emballés dans des blisters Al/PVC. Ces blisters ainsi que les informations pour le patient sont placés dans une boîte sur laquelle le texte est imprimé.

10, 20, 25, 28, 30, 40, 50, 56, 60 et 100 comprimés emballés dans des blisters.

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 MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :

Diazetop 2 mg comprimés: BE502657

Diazetop 5 mg comprimés: BE502666

Diazetop 10 mg comprimés: BE502675

LU:

Diazetop 5 mg comprimés: 2021080177

- 1 *10 cpr. ss blist.: 0914408
- 1 *20 cpr. ss blist.: 0914411
- 1 *25 cpr. ss blist.: 0914425
- 1 *28 cpr. ss blist.: 0914439
- 1 *30 cpr. ss blist.: 0914442
- 1 *40 cpr. ss blist.: 0914456
- 1 *50 cpr. ss blist.: 0914473
- 1 *56 cpr. ss blist.: 0914487
- 1 *60 cpr. ss blist.: 0914491
- 1 *100 cpr. ss blist.: 0914506

Diazetop 10 mg comprimés: 2021080178

- 1 *10 cpr. ss blist.: 0914523
- 1 *20 cpr. ss blist.: 0914537
- 1 *25 cpr. ss blist.: 0914541
- 1 *28 cpr. ss blist.: 0914554
- 1 *30 cpr. ss blist.: 0914568
- 1 *40 cpr. ss blist.: 0914571
- 1 *50 cpr. ss blist.: 0914585
- 1 *56 cpr. ss blist.: 0914599
- 1 *60 cpr. ss blist.: 0914604
- 1 *100 cpr. ss blist.: 0914618

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 16/11/2016

Date de renouvellement de l'autorisation : CRD 27/09/2021

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

Date de mise à jour du texte : 07/2024

Date d'approbation du texte : 10/2024