

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Valium 10 mg/2 ml solution injectable

Valium 5 mg comprimés

Valium 10 mg comprimés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le diazépam.

Valium 10 mg/2 ml solution injectable : une ampoule contient 10 mg de diazépam.

Valium 5 mg comprimés : un comprimé contient 5 mg de diazépam.

Valium 10 mg comprimés : un comprimé contient 10 mg de diazépam.

Excipients à effet notoire:

Valium 10 mg/2 ml solution injectable contient de l'alcool benzylique (31,4 mg/ 2 ml), du benzoate de sodium (95 mg/ 2 ml), de l'acide benzoïque (5 mg/ 2 ml) de l'éthanol (170.5 mg /2ml) et du propylène glycol (828 mg/ 2 ml).

Chaque comprimé de Valium 5 mg comprimés contient du lactose monohydraté (100,0 mg).

Chaque comprimé de Valium 10 mg comprimés contient du lactose monohydraté (100,167 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Comprimés.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

L'emploi des benzodiazépines n'est indiqué que lorsque les troubles sont sévères, handicapants ou s'ils soumettent l'individu à une détresse extrême.

Etats d'anxiété nécessitant un traitement médicamenteux.

Contractures musculaires dans le cadre d'une affection neurologique ou musculaire, spasticité.

Les indications suivantes sont spécifiquement traitées avec Valium solution injectable :

- Prévention ou traitement du syndrome de sevrage.
- Etat de mal épileptique, convulsions fébriles chez l'enfant.

- Tétanos.

- Traitement de deuxième ligne de l'éclampsie (si le sulfate de magnésium n'est pas disponible ou si les crises persistent malgré l'administration de sulfate de magnésium)

Prémédication et sédation basale :

- des anesthésies générales et loco-régionales
- des endoscopies, des explorations cardio-vasculaires et des autres examens nécessitant une certaine sédation

Anesthésie générale :

- induction
- réalisation d'une narco-analgésie en association aux analgésiques habituels

Sédation en soins intensifs (respirateur...)

Valium est indiqué chez les adultes, enfants et adolescents âgés de 6 ans.

L'emploi de benzodiazépines chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue, anesthésiste, intensiviste), 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. 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.

### Population pédiatrique

L'emploi de benzodiazépines chez des enfants de moins de 6 ans n'aura lieu qu'après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (pédiatre, neuropédiatre, psychiatre, neurologue, anesthésiste, intensiviste), qui déterminera lui-même la dose.

### *Personnes âgées*

Chez les personnes âgées, la dose la plus faible possible sera administrée. Ces patients 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 (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère ne seront pas traités avec Valium (voir rubrique 4.3). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, la dose la plus faible possible sera administrée.

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose chez cette population de patients n'est nécessaire ; une surveillance clinique étroite est justifiée en raison d'une possible sensibilité accrue de cette population de patients aux effets du médicament en général.

### **Dans la pratique courante, la dose habituelle par voie orale :**

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.

Personnes âgées et débilitées : Le traitement débutera avec la moitié de la posologie des adultes et sera augmentée par paliers selon les besoins et la tolérance.

Enfant âgé de 6 à 12 ans : 5 mg, 2 fois par jour

Enfant âgé de 12 à 18 ans : 10 mg, 2 fois par jour  
Une utilisation chronique à long terme est déconseillée

**Dans la pratique courante, la dose habituelle par voie parentérale :**

Adultes : Selon la sévérité des symptômes : 2 à 20 mg IM ou IV (0,1 à 0,2 mg/kg).

Cette dose peut être renouvelée jusqu'à 4 x par 24 heures, voire plus en milieu hospitalier.

Personnes âgées et débilitées : Réduire la posologie de moitié.

Enfants de plus de 6 ans : 0,5 mg/kg par injection.

Cette dose peut être renouvelée sans dépasser 10 mg.

Dans certaines indications (par ex. le tétanos) des doses plus élevées peuvent être requises.

**Doses moyennes habituelles :**

Indications		Adultes	Enfants de plus de 6 ans
<u>Etats d'anxiété:</u>	traitement aigu:	1 à 2 ampoules IV A répéter si nécessaire.	
	traitement chronique:	10 mg PO (2,5 mg le matin 2,5 mg le midi, 5 mg le soir)	4 à 6 mg PO/jour
<u>Prévention ou du traitement du syndrome de sevrage:</u>		1 à 2 ampoules intrarectale ou IV A répéter si nécessaire.	
<u>Contractures musculaires et spasticité:</u>	traitement aigu:	1 à 2 ampoules IV A répéter si nécessaire.	
	traitement chronique:	2 à 10 mg 3-4 x par jour PO	Enfant âgé de 6 à 12 ans : 5 mg, 2 fois par jour Enfant âgé de 12 à 18 ans : 10 mg, 2 fois par jour Une utilisation chronique à long terme est déconseillée
<u>Etat de mal épileptique:</u>		0,15 à 0,25 mg/kg IV ou en perfusion continue A répéter si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 3 mg/kg/24 h	0,5 mg/kg IV ou intrarectale A répéter si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 10 mg.
<u>Convulsions fébriles:</u>			0,5 mg/kg IV ou intrarectale A répéter si nécessaire jusqu'à une dose maximale de 10 mg.
<u>Tétanos:</u>		0,1 à 0,3 mg/kg IV ou en perfusion continue jusqu'à une dose maximale de 3 à 4 mg/kg/24h	0,1 à 0,3 mg/kg IV ou en perfusion continue jusqu'à une dose maximale de 3 à 4 mg/kg/24h
<u>Eclampsie:</u>		1 à 2 ampoules IV (si le sulfate de magnésium n'est pas disponible) A répéter si nécessaire, éventuellement en perfusion continue, jusqu'à une dose maximale de 100 mg/24 h. Si les crises persistent malgré l'administration de sulfate de magnésium, Valium peut être administré à la dose de 5-10 mg IV.	
<u>Prémédication:</u>		2 ampoules IM 1 heure avant l'induction de l'anesthésie	0,1 à 0,2 mg/kg IM, IV ou intrarectale
<u>Anesthésie générale:</u>		0,2 à 0,5 mg/kg IV	0,2 à 0,5 mg/kg IV
<u>Sédation:</u>		10 à 30 mg IV	0,1 à 0,2 mg/kg IM ou IV

### Mode d'administration

L'injection IV de Valium sera toujours lente (0,5 à 1 ml/min) car une administration trop rapide peut provoquer une apnée ; des équipements de réanimation doivent être immédiatement accessibles.

De plus, on ne choisira pas de trop petites veines pour l'injection ; plus particulièrement, les injections intra artérielles et les extravasations seront strictement évitées (voir rubrique 4.8).

Pour l'emploi en perfusion veineuse, il est recommandé de mélanger juste avant l'emploi 1 ou au maximum 2 ampoules de Valium à 250 ml de soluté glucosé (glucose 5-10%) ou salé (NaCl 0,9%). On choisira une autre veine pour l'injection de Valium chez les patients recevant déjà une perfusion continue.

Il est prouvé que le diazépam peut être adsorbé par les matériels pour perfusion en plastique, en particulier ceux contenant du PVC, conduisant à une réduction de la concentration du diazépam de 50% ou plus, particulièrement lorsque les poches pour perfusion préparées sont stockées pendant 24 heures ou plus, dans des conditions ambiantes chaudes, ou lorsque des sets de perfusion de grande longueur sont utilisés ou la vitesse de perfusion est lente. Si possible, les matériels pour perfusion contenant du PVC seront évités lors d'une perfusion de diazépam (voir rubrique 6.2). Lorsque du diazépam est perfusé, la prudence sera de mise lors de la commutation entre le matériel pour perfusion contenant du PVC et celui ne contenant pas de PVC. Afin de réduire au maximum l'adsorption du diazépam, prendre les précautions suivantes :

- Utiliser exclusivement des flacons pour perfusion en verre ou bien des récipients en polypropylène (PP). Eviter tout emploi de récipients pour perfusion en chlorure de polyvinyl (PVC).
- Utiliser la solution de diazépam la plus concentrée (2 amp. de Valium dans 250 ml de solution pour perfusion).
- Utiliser les dispositifs de perfusion en plastique les plus courts possible.
- Utiliser la vitesse de perfusion maximale.

L'injection intrarectale est effectuée comme suit : la quantité voulue est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

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

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, ou à d'autres benzodiazépines 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 sont pas recommandées comme traitement de base des maladies psychotiques.

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*

## Résumé des caractéristiques du produit

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde (Voir aussi 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 "Posologie et mode d'administration") 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. Il est important que le patient soit averti de la possibilité du phénomène rebond qui peut survenir lors de l'arrêt du traitement. 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 qu'instabilité psychomotrice, agitation, irritabilité, agressivité, anxiété, délire, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, inadéquation et autres altérations du comportement sont connues comme pouvant apparaître avec les benzodiazépines. Si ces réactions se produisent, l'utilisation du médicament sera arrêtée. Les enfants et les personnes âgées sont plus exposés à ce type de réaction.

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

L'usage concomitant de Valium avec de l'alcool ou/et des dépresseurs du système nerveux central sera évité. Un tel usage a le potentiel d'augmenter les effets cliniques de Valium pouvant inclure une sédation sévère qui peut entraîner un coma ou la mort, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire cliniquement pertinente (voir rubriques 4.5 et 4.9)

### *Antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie*

Valium sera utilisé avec extrême prudence chez les patients avec un antécédent médical d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Valium sera évité chez les patients avec une dépendance aux dépresseurs du système nerveux central y compris l'alcool. Une exception à ceci est la 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 sont utilisées, des symptômes d'abstinence peuvent se développer en passant à une benzodiazépine avec une demi-vie d'élimination considérablement plus courte.

### *Tolérance*

Après utilisation répétée pendant une période prolongée, certaines pertes de réponse aux effets de Valium peuvent se développer.

### *Utilisation chez l'enfant*

Etant donné que l'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 mois n'ont pas été démontrées, Valium sera 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, le non développement complet du schéma de métabolisation peut empêcher la formation de métabolites non actifs ou la rendre incomplète. Chez les enfants, la durée du traitement sera aussi courte que possible.

### *Utilisation chez les personnes âgées*

Des doses plus faibles seront utilisées chez les patients âgés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les effets pharmacologiques des benzodiazépines semblent être plus élevés chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes, même à des concentrations plasmatiques similaires, probablement en raison des changements liés à l'âge dans les interactions entre médicament et récepteur, dans les mécanismes post-récepteur et dans la fonction organique.

## Résumé des caractéristiques du produit

### *Insuffisance hépatique*

Les benzodiazépines peuvent avoir un rôle contributif dans la précipitation d'épisodes d'encéphalopathie hépatique dans une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Une attention particulière sera exercée lors de l'administration de Valium aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée.

### *Insuffisance respiratoire*

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

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose chez cette population de patients n'est nécessaire ; une surveillance clinique étroite est justifiée en raison d'une possible sensibilité accrue de cette population de patients aux effets du médicament en général.

### *Groupes de patients spécifiques*

Les personnes potentiellement suicidaires ne devraient pas avoir accès à de grandes quantités de diazépam en raison du risque de surdosage.

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

Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique.

Etant donné le risque de crise épileptique lors de l'arrêt brusque du traitement par benzodiazépines, une attention particulière sera accordée à l'usage chez les patients épileptiques.

On sera prudent lors de l'emploi de Valium chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Une apnée et/ou un arrêt cardiaque pouvant se produire, il y a lieu d'être extrêmement prudent lors de l'administration par injection de Valium, plus particulièrement par voie IV, à des personnes âgées, à de grands malades ainsi qu'à des patients dont la réserve cardiaque ou pulmonaire est limitée. L'usage concomitant de barbituriques, d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central accentue la dépression cardiaque ou pulmonaire avec augmentation du risque d'apnée. Un équipement de réanimation, y compris celui nécessaire à l'assistance respiratoire, doit être rapidement accessible.

### *Dépendance*

L'utilisation de benzodiazépines et d'agents analogues peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychologique 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. Des abus ont été signalés chez les toxicomanes. Valium sera utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

### *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, diarrhées, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, nervosité, confusion et irritabilité. 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 convulsions.

Lorsque des benzodiazépines sont utilisées, des symptômes d'abstinence peuvent se développer lors du passage à une benzodiazépine avec une demi-vie d'élimination considérablement plus courte.

### *Anxiété rebond*

## Résumé des caractéristiques du produit

Un syndrome transitoire, au cours duquel réapparaissent plus intensément les symptômes qui ont conduit au traitement par Valium, peut survenir à l'arrêt du traitement. Elle peut être accompagnée d'autres réactions telles que changements d'humeur, anxiété, troubles 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.

### *Comprimés*

Valium 5 et 10 mg comprimés contiennent du lactose. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

### *Solution injectable*

Valium 10 mg/2 ml solution injectable contient de l'alcool benzylique (31,4 mg/ 2 ml), du benzoate de sodium (95 mg/ 2 ml), de l'acide benzoïque (5 mg/ 2 ml) de l'éthanol (170.5 mg /2ml) et du propylène glycol (828 mg/ 2 ml).

L'alcool benzylique:

Ne pas utiliser chez le prématuré ou le nouveau-né. L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques. L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). La quantité minimale d'alcool benzylique susceptible d'entraîner une toxicité n'est pas connue. Risque accru en raison de l'accumulation chez les jeunes enfants. Les volumes élevés doivent être utilisés avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Le benzoate de sodium et l'acide benzoïque:

Le benzoate de sodium et l'acide benzoïque peuvent augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau-né. L'augmentation de la bilirubinémie suite à son déplacement grâce à l'albumine peut accroître le risque d'ictère néonatal pouvant se transformer en ictère nucléaire (dépôts de bilirubine non conjuguée dans le tissu cérébral).

Éthanol:

Une ampoule contient 0,16 g d'éthanol, ce qui correspond à environ 4 ml de bière ou 2 ml de vin. Nocif pour des personnes souffrant d'alcoolisme. En tenir compte chez les femmes enceintes ou allaitantes, les enfants et les groupes à risque élevé tels que les patients présentant une maladie du foie ou de l'épilepsie. Pour l'interaction d'éthanol avec d'autres substrats, voir rubrique 4.5.

Propylène glycol:

Même si le propylène glycol n'a pas démontré de toxicité pour la reproduction ou le développement chez les animaux ou les humains, il peut atteindre le fœtus et a été observé dans le lait. En conséquence, l'administration de propylène glycol aux patientes enceintes ou allaitantes doit être considérée au cas par cas. Une surveillance médicale est requise chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou de troubles de la fonction hépatique, car divers effets indésirables attribués au propylène glycol ont été rapportés tels qu'un dysfonctionnement rénal (nécrose tubulaire aiguë), une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction hépatique. Pour l'interaction de propylène glycol avec d'autres substrats, voir rubrique 4.5.

On ne choisira pas de trop petites veines pour l'injection ; plus particulièrement, les injections intra artérielles ou les extravasations seront strictement évitées, étant donné qu'une thrombose veineuse, une phlébite, une irritation locale, une tuméfaction ou, moins fréquemment, des changements vasculaires peuvent apparaître, particulièrement après une injection IV rapide.

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

### **Interactions pharmacodynamiques**

#### Opioïdes

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines (par ex., Valium) ou des médicaments apparentés avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de mort en raison d'un effet dépresseur additif sur le système nerveux central. Les exemples incluent la méthadone et la buprénorphine. Le dosage et la durée d'administration de sédatifs et opioïdes en concomitance seront limités (voir rubrique 4.4)

## Résumé des caractéristiques du produit

### Autres dépresseurs du système nerveux central

Une augmentation de la sédation ou une dépression respiratoire et cardiovasculaire peuvent survenir si le diazépam ou d'autres benzodiazépines sont administrés avec d'autres médicaments possédant des propriétés dépressives du système nerveux central ; ceux-ci incluent l'alcool, les antidépresseurs, les antihistaminiques sédatifs, les antipsychotiques, les anesthésiques généraux et autres hypnotiques ou sédatifs.

### Autres

#### *Agents antiparkinsoniens*

La levodopa combinée au diazépam a entraîné en de rares occasions une perte réversible de contrôle de la maladie de Parkinson. Ceci peut être causé par une diminution des niveaux de dopamine striatale.

#### *Anticonvulsivant*

L'acide valproïque administré simultanément avec du diazépam peut augmenter le risque de psychose.

#### *Xanthines*

La prise simultanée de médicaments contenant des xanthines (par ex., la théophylline, l'aminophylline) peut avoir pour résultat une réduction des effets sédatifs et anxiolytiques du diazépam, en partie par le blocage des récepteurs de l'adénosine.

## **Interactions pharmacocinétiques**

### ***Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du diazépam***

Le métabolisme de la plupart des benzodiazépines est principalement médié par le système du cytochrome P450, en particulier les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A4. Par conséquent, des effets indésirables peuvent aussi être produits par une utilisation avec des médicaments qui inhibent ou induisent ou sont métabolisés par ces isoenzymes. De telles modifications peuvent exacerber les effets du diazépam chez les patients avec une sensibilité accrue, par ex., en raison de leur âge, d'une fonction hépatique réduite ou d'un traitement par d'autres médicaments qui altèrent l'oxydation. Des tâches qualifiées (par ex., conduire) ne seront pas entreprises.

### Inhibiteurs enzymatiques :

Les classes thérapeutiques et médicaments suivants peuvent provoquer une augmentation et une prolongation de la sédation (voir aussi la rubrique « Interactions avec la nourriture et l'alcool »).

#### *Dérivés azolés*

Les dérivés azolés entraînent une exposition accrue au diazépam (ratio ASC diazépam fluconazole 2,6 ; voriconazole 2,2) et une demi-vie d'élimination prolongée du diazépam (avec le fluconazole de 31 à 73h ; avec le voriconazole de 31 à 61h). L'influence des antimycotiques sur les taux de diazépam n'a été observée que 4 heures après l'administration et au-delà. L'itraconazole a un effet plus modéré sans interaction cliniquement significative avec le diazépam tel que déterminé par les tests de performance psychomotrice.

#### *Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine*

La fluvoxamine a augmenté l'exposition au diazépam de 180%, prolongé sa demi-vie d'élimination de 51 à 118h et augmenté l'exposition et le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre du métabolite desméthyl.

La floxétine a montré un effet modéré sur l'ASC du diazépam (augmentation d'environ 50%) et n'a pas affecté la réponse psychomotrice.

#### *Contraceptifs hormonaux combinés*

Les contraceptifs hormonaux combinés semblent réduire la clairance (de 67%) et prolonger la demi-vie d'élimination (de 47%) du diazépam. La déficience psychomotrice induite par le diazépam peut être plus élevée pendant la période sans pilule de 7 jours que lors de la prise du contraceptif.

## Résumé des caractéristiques du produit

### *Inhibiteurs de la pompe à protons*

L'oméprazole administré à une dose de 20 mg par jour a augmenté l'ASC du diazépam de 40% et la demi-vie de 36% ; à une dose de 40 mg par jour, l'oméprazole a augmenté l'ASC du diazépam de 122% et la demi-vie de 130%. L'élimination du desméthyl-diazépam a également été réduite. Cet effet a été observé chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19. L'ésoméprazole (mais pas le lansoprazole ou le pantoprazole) a le potentiel d'inhiber le métabolisme du diazépam à un degré similaire à l'oméprazole.

### *Antagonistes des récepteurs de l'histamine H2*

La cimétidine réduit la clairance du diazépam et du desméthyl-diazépam de 40 à 50%. L'effet se traduit par une exposition plus élevée et une demi-vie d'élimination prolongée du diazépam et de son métabolite principal après administration unique et à des concentrations à l'état d'équilibre plus élevées après administration répétée de diazépam. Une augmentation de la sédation peut être observée. Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée avec les antagonistes H2, la ranitidine et la famotidine.

### *Disulfirame*

Le disulfirame inhibe le métabolisme du diazépam (diminution médiane de la clairance de 41%, augmentation de la demi-vie de 37%) et probablement le métabolisme ultérieur des métabolites actifs du diazépam. Une augmentation des effets sédatifs peut en résulter.

### *Isoniazide*

L'isoniazide augmente l'exposition moyenne au diazépam (ASC) et la demi-vie (en moyenne 33-35%) avec les changements les plus importants observés chez les sujets possédant un phénotype à acétylation lente.

### *Diltiazem*

Le diltiazem, un substrat pour les mêmes isoenzymes CYP que le diazépam et un inhibiteur du CYP3A4, a légèrement augmenté l'ASC (d'environ 25%) et a prolongé la demi-vie (de 43% chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19) du diazépam avec peu de différences entre les sujets avec différents phénotypes du CYP2C19. En présence de diltiazem, l'exposition au desméthyl-diazépam avait également tendance à augmenter.

### *Idélalisib*

Le principal métabolite de l'idélalisib est un puissant inhibiteur du CYP 3A4 et augmente les concentrations sériques de diazépam ; une réduction de la dose devra peut-être être envisagée.

### *Psychostimulants*

Le modafinil et l'armodafinil induisent le CYP3A4 et inhibent le CYP2C19 ; ils peuvent prolonger l'élimination du diazépam et provoquer une sédation excessive.

### Inducteurs enzymatiques :

Les classes thérapeutiques et médicaments suivants peuvent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques et, par conséquent, une diminution de l'efficacité du diazépam ; surveiller la perte d'efficacité :

### *Rifampicine*

La rifampicine induit très puissamment le CYP3A4 et a également un effet accélérateur significatif sur la voie du CYP2C19. Lorsqu'il a été dosé à 600 mg par jour pendant 7 jours, la clairance du diazépam a été multipliée par 4,3 et l'ASC a diminué de 77%. Une réduction significative de l'exposition à tous les métabolites du diazépam a également été observée. Le doublement de la dose quotidienne de rifampicine n'a pas augmenté son effet.

### *Carbamazépine*

La carbamazépine est un inducteur connu du CYP3A4 et multiplie par 3 l'élimination (augmentation de la clairance, réduction de la demi-vie) du diazépam, tout en augmentant les concentrations de desméthyl-diazépam.

## Résumé des caractéristiques du produit

### Autres interactions pharmacocinétiques :

#### *Antiacides*

Les antiacides peuvent abaisser le taux mais ne diminueront pas le degré d'absorption du diazépam à partir du comprimé ; ceci peut entraîner des effets atténués après une dose unique mais n'influence pas les concentrations à l'état d'équilibre lors d'un traitement à doses multiples.

#### *Métoclopramide*

Le métoclopramide après administration intraveineuse mais non orale augmente le taux d'absorption du diazépam et augmente la concentration maximale atteinte après administration orale.

### ***Effet du diazépam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments***

#### *Kétamine*

La demi-vie de la kétamine est prolongée par le diazépam en raison de l'inhibition de la N-déméthylation de la kétamine. En présence de diazépam, une concentration réduite de kétamine est nécessaire pour obtenir une anesthésie adéquate.

#### *Phénytoïne*

Le traitement par la phénytoïne a été associé à des concentrations plus élevées et à une intoxication accrue à la phénytoïne lorsqu'il était associé au diazépam. Cependant, certains auteurs n'ont trouvé aucune interaction, ni même diminution des concentrations plasmatiques de phénytoïne, lorsqu'elle était co-administrée avec le diazépam. Une surveillance étroite est nécessaire.

### ***Interactions avec les aliments et l'alcool***

Le jus de pamplemousse contient de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'exposition au diazépam a été significativement augmentée (ASC 3,2 fois, Cmax 1,5 fois) et le temps pour atteindre la concentration maximale a été retardé lorsque le diazépam a été administré avec du jus de pamplemousse au lieu de l'eau.

La nourriture peut abaisser le taux mais ne diminue pas le degré d'absorption du diazépam à partir du comprimé ; cela peut entraîner des effets atténués après une dose unique, mais pas influencer les concentrations à l'état d'équilibre pendant le traitement à doses multiples.

Pour la consommation simultanée d'aliments et de boissons contenant des xanthines (caféine, théobromine, théophylline), voir « Interactions pharmacodynamiques ».

L'alcool doit être évité avec le diazépam car il peut augmenter les effets sédatifs.

La co-administration de médicaments contenant par exemple du propylène glycol ou de l'éthanol peut entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

L'administration concomitante avec n'importe quel substrat pour l'alcool déshydrogénase comme l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés et enfants âgés de moins de 5 ans.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

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

L'innocuité du Valium dans la grossesse humaine n'a pas été démontrée. Une augmentation du risque de malformation congénitale associée à l'utilisation des benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse a été suggérée. Une revue des événements indésirables rapportés spontanément ne montre pas une incidence plus grande que celle qu'on s'attendrait à trouver dans une population non traitée. Les benzodiazépines seront évitées durant la grossesse à moins qu'il

## Résumé des caractéristiques du produit

n'y ait pas d'alternative plus sûre. Avant d'administrer Valium durant la grossesse, spécialement au cours du premier trimestre, - comme pour tout autre médicament - les risques pour le fœtus seront évalués en rapport avec les bénéfices thérapeutiques attendus pour la mère.

L'administration continue de benzodiazépines pendant la grossesse peut provoquer de l'hypotension, une insuffisance respiratoire et de l'hypothermie chez le nouveau-né (voir rubrique 5.2). L'apparition de symptômes d'abstinence chez les nouveau-nés a été rapportée occasionnellement avec cette classe de médicaments.

Des précautions seront prises si Valium est utilisé pendant le travail et l'accouchement, étant donné qu'une dose unique élevée peut produire des irrégularités du rythme cardiaque fœtal, de l'hypotonie, des difficultés de succion, de l'hypothermie et une dépression respiratoire modérée chez le nouveau-né.

Il faut rappeler que chez le nourrisson, le système enzymatique impliqué dans la dégradation du médicament n'est pas encore entièrement développé (spécialement chez les prématurés).

Pour plus d'informations sur le propylène glycol, voir la section 4.4 Propylène glycol.

### **Femmes en âge de procréer**

Il doit être conseillé aux femmes en âge de procréer de ne pas tomber enceinte pendant le traitement. Des méthodes contraceptives adéquates seront utilisées pendant le traitement et pendant au moins 1 semaine après la fin du traitement. Le traitement ne sera poursuivi chez la femme enceinte que si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte sur le risque pour le fœtus.

### **Allaitement**

Étant donné que le diazépam passe dans le lait maternel, Valium ne sera pas administré aux mères qui allaitent.

Voir également la rubrique 4.4 en ce qui concerne les excipients de Valium 10 mg/2 ml solution injectable.

### **Fertilité**

Les études chez l'animal ont montré, à doses élevées, une diminution du taux de grossesse et une réduction du nombre de descendants survivants chez le rat (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données chez l'homme.

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

Valium a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Sédation, amnésie, altération de la concentration et de la fonction musculaire peuvent exercer une influence défavorable sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il faut donc éviter de conduire et de faire fonctionner des machines tant que la vigilance du patient est affectée.

Si la durée du sommeil est insuffisante ou si de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central sont consommés, la probabilité d'une altération de la vigilance peut être augmentée (voir rubrique 4.5).

## **4.8 Effets indésirables**

### **Résumé du profil de tolérance**

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.

Le tableau suivant est basé sur l'expérience post-marketing.

Les catégories de fréquence sont les suivantes :

## Résumé des caractéristiques du produit

Très fréquent  $\geq 1/10$

Fréquent  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$

Peu fréquent  $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$

Rare  $\geq 1/10000$  à  $< 1/1000$

Très rare  $< 1/10000$

Inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Système Organe-classe	Effets indésirables
<i>Affections du sang</i>	
Fréquence non connue	dyscrasie sanguine, agranulocytose
<i>Affections psychiatriques<sup>a</sup></i>	
Fréquence non connue	état confusionnel, troubles émotionnels et de l'humeur, dépression, modification de la libido. Des réactions paradoxales <sup>a</sup> telles qu'instabilité psychomotrice, agitation, irritabilité, désorientation, agressivité, nervosité, hostilité, anxiété, délire, accès de colère, cauchemars, rêves anormaux, hallucinations, manifestations psychotiques, hyperactivité, inadéquation et autres altérations du comportement
<i>Affections du système nerveux</i>	
Fréquence non connue	ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, étourdissements, diminution de la vigilance, une amnésie antérograde <sup>b</sup> , la somnolence <sup>c</sup>
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquence non connue	diplopie, troubles de la vision
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Fréquence non connue	vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquence non connue	insuffisance cardiaque y compris arrêt cardiaque <sup>d</sup> , modification du rythme des pulsations
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquence non connue	hypotension, dépression circulatoire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquence non connue	dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire <sup>d</sup>
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquence non connue	nausées, sécheresse de la bouche, hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux
<i>Affections hépato-biliaires</i>	
Fréquence non connue	jaunisse
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquence non connue	réactions cutanées
<i>Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses</i>	
Fréquence non connue	faiblesse musculaire <sup>c</sup>
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	
Fréquence non connue	rétention urinaire, incontinence
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquence non connue	fatigue <sup>e</sup> , thrombose veineuse <sup>e</sup> , phlébite <sup>e</sup> , irritation au

## Résumé des caractéristiques du produit

	niveau du site d'injection <sup>e</sup> , tuméfaction locale <sup>f</sup>
<i>Investigations</i>	
Fréquence non connue	élévation des transaminases, élévation de la phosphatase alcaline dans le sang
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquence non connue	chutes, fractures <sup>g</sup>

- a) Si ces réactions se produisent, l'utilisation du médicament sera arrêtée. Les enfants et les personnes âgées sont plus exposés à ce type de réaction.
- b) Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant avec des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.
- c) Ces réactions sont habituellement liées à la dose. Ces phénomènes surviennent surtout au début du traitement et disparaissent avec la poursuite de celui-ci.
- d) Peut aussi survenir, si Valium est administré au niveau rectal.
- e) Solution injectable seulement
- f) Des modifications vasculaires peuvent survenir, particulièrement après une injection IV rapide. On ne choisira pas de trop petites veines pour l'injection ; plus particulièrement, les injections intra artérielles ou les extravasations seront strictement évitées.
- g) Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) de façon concomitante et chez les personnes âgées.

Une douleur locale peut être ressentie lors de l'injection IM, parfois accompagnée d'érythème à l'endroit de l'injection. La sensibilité est relativement commune.

L'utilisation chronique (même à doses thérapeutiques) peut conduire au développement d'une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut avoir pour résultat des phénomènes d'abstinence ou de rebond incluant insomnie rebond, changements d'humeur, anxiété et nervosité (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi"). Une dépendance psychique peut se produire. Un abus de benzodiazépines a été rapporté chez les toxicomanes.

### 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 le système national de déclaration – voir ci-dessous :

#### **Pour la Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Pour le 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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9 Surdosage**

### *Symptômes*

Les benzodiazépines causent communément somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus. Un surdosage de Valium 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

## Résumé des caractéristiques du produit

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 cardiorespiratoires ou les effets sur le système nerveux central.

Une absorption additionnelle sera empêchée en utilisant une méthode appropriée, par exemple, 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.

Si la dépression du système nerveux central est sévère, envisagez l'utilisation de Flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines. Celui-ci sera seulement administré sous surveillance étroite. Il a une demi-vie courte (approximativement 1 heure), c'est pourquoi les patients sous Flumazénil nécessiteront un monitoring après que ses effets aient disparu. Flumazénil est à utiliser avec extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil des convulsions (par ex., les antidépresseurs tricycliques). Référez-vous au résumé des caractéristiques du produit de Flumazénil (Anexate®) pour plus d'informations sur l'utilisation correcte de ce médicament.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : benzodiazépines, code ATC : N05BA01

#### Mécanisme d'action

Les benzodiazépines induisent un changement de conformation du récepteur GABA-A. Cette altération, à son tour, induit un changement de conformation dans le canal chlorure du récepteur GABA-A qui hyperpolarise la cellule et explique l'effet inhibiteur du GABA sur l'ensemble du système nerveux central.

#### Effets pharmacodynamiques

Le diazépam est un membre du groupe des benzodiazépines qui exercent des effets anxiolytiques, sédatifs, myorelaxants, anticonvulsivants et amnésiques. Son action est augmentée par la génération de métabolites actifs (principalement le desméthylidiazépam).

### **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.

Après injection IM, l'étendue de l'absorption est le taux d'absorption est variable et dépend du site et de la profondeur de l'injection. L'absorption peut être irrégulière après une administration intramusculaire et des concentrations plasmatiques maximales plus basses peuvent être obtenues par rapport à une administration orale.

Après administration quotidienne, les taux de diazépam atteignent l'état d'équilibre dans les 7 jours approximativement ; il faut environ deux fois plus longtemps avant que les niveaux de desméthylidiazépam atteignent l'état d'équilibre. Les niveaux moyens de diazépam à l'état d'équilibre après administration une fois par jour sont approximativement deux fois plus élevés que les niveaux maximaux du médicament après la première dose.

Le diazépam et le desméthylidiazépam s'accumulent à des doses répétées et la proportion relative de desméthylidiazépam dans le corps augmente avec l'utilisation à long terme. Aucune corrélation simple n'a été trouvée entre les concentrations plasmatiques de diazépam ou de ses métabolites et leur effet thérapeutique.

## Résumé des caractéristiques du produit

Pendant le traitement, la demi-vie d'élimination du diazépam peut augmenter de 50% en raison d'une réduction de la clairance hépatique. Les rapports sur l'évolution des taux plasmatiques pendant le traitement à long terme sont contradictoires. Une forte diminution des taux de diazépam pendant le traitement à long terme, éventuellement en raison de l'auto-induction métabolique, a été trouvée, mais dans d'autres études, les concentrations plasmatiques de diazépam et de son métabolite desméthyle étaient indépendantes de la durée du traitement.

### *Distribution*

Le diazépam est largement distribué dans les tissus en dépit d'une liaison élevée aux protéines plasmatiques (98-99%), principalement de l'albumine et, dans une moindre mesure, de la  $\alpha$ 1-acide glycoprotéine.

Le diazépam et ses métabolites franchissent 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. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est compris entre 0,88 et 1,1 l/kg. La demi-vie de la distribution est atteinte en 3 heures maximum.

La liaison aux protéines et le volume de distribution du desméthyldiazépam sont semblables à ceux du diazépam.

Le diazépam est très rapidement absorbé par les tissus cérébraux et a une équilibration très rapide.

### *Biotransformation*

Le diazépam est principalement métabolisé en métabolites pharmacologiquement actifs tels que le desméthyldiazépam, une voie représentant 50 à 60% de la clairance totale du diazépam ; la 3-hydroxylation (27% de la clairance totale du diazépam) est lente, entraînant seulement de faibles niveaux plasmatiques des produits d'oxydation, le témazépam et l'oxazépam. L'oxazépam et le témazépam sont encore conjugués à l'acide glucuronide.

L'oxydation du diazépam est médiée par des isoenzymes du cytochrome P450 ; la formation de desméthyldiazépam principalement par les CYP2C19 et CYP3A et la 3-hydroxy-diazépam (témazépam) et oxazépam par le CYP3A. Étant donné que le CYP2C19 est polymorphique, on peut distinguer les métaboliseurs rapides (MR) et les métaboliseurs lents (ML) du diazépam. Les ML du diazépam ont montré une clairance nettement inférieure (12 vs 26 ml/min) et une demi-vie d'élimination plus longue (88 vs 41 h) du diazépam que les MR après une seule dose orale. En outre, les ML ont une clairance plus faible, une ASC plus élevée et une demi-vie d'élimination plus longue du desméthyldiazépam. Il semble y avoir des différences interethniques dans ce polymorphisme.

### *Elimination*

La courbe d'élimination du diazépam présente deux phases : une phase de distribution initiale rapide et importante suivie d'une phase d'élimination terminale prolongée. Les valeurs typiques de la demi-vie d'élimination sont de l'ordre de 24 à 48 heures pour le diazépam et de 100 heures pour le métabolite actif desméthyldiazépam.

La clearance du diazépam est de 20-30ml/min.

Seules des quantités insignifiantes de diazépam inchangé sont éliminées, indiquant que le médicament est presque entièrement métabolisé avant de quitter le corps ; l'oxazépam-glucuronide est le principal produit médicamenteux dans l'urine.

### *Pharmacocinétique dans des situations cliniques particulières*

#### Population gériatrique

La fraction non liée de diazépam est corrélée positivement avec l'âge et était plus élevée chez les personnes âgées que chez les sujets jeunes. L'âge diminue la capacité du foie pour la N-déméthylation et la 3-hydroxylation du diazépam. Une diminution de la clairance du médicament non lié survient avec l'âge et est responsable de l'augmentation observée de 2 à 4 fois de la demi-vie d'élimination chez les personnes âgées, avec un effet plus important observé chez les hommes que chez les femmes. Par conséquent, l'étendue de l'accumulation de diazépam pharmacologiquement actif non lié chez les personnes âgées lors de doses multiples sera plus grande que chez les adultes plus jeunes.

L'élimination du desméthyldiazépam est plus lente chez les hommes âgés que chez les femmes.

### Insuffisance hépatique

La disposition du diazépam et du desméthyldiazépam est altérée par une maladie du foie. Dans l'hépatite virale aiguë, la demi-vie du diazépam augmente d'environ 2 fois, mais elle revient lentement à la normale lors de la récupération. Une augmentation plus marquée (2 à 5 fois) de la demi-vie d'élimination est observée chez les patients atteints de cirrhose alcoolique. Ces changements sont principalement attribuables à une altération du métabolisme hépatique ; la distribution altérée en raison de changements au niveau de la liaison aux protéines peut être contributive. La réduction de la clairance du diazépam et du desméthyldiazépam conduit à leur accumulation accrue lors du dosage à long terme. Ceci est associé à une sédation accrue.

### Insuffisance rénale

Dans l'insuffisance rénale chronique, l'élimination du diazépam, comme indiqué par la clairance du médicament non lié, était similaire à celle des volontaires sains ; les concentrations à l'état d'équilibre de diazépam non lié pharmacologiquement relevant, administré à une dose quotidienne moyenne ne seront donc pas différentes entre les patients souffrant d'insuffisance rénale et les individus en bonne santé. En raison de l'évolution de la liaison aux protéines plasmatiques et de la distribution tissulaire du diazépam, sa demi-vie d'élimination a été raccourcie lors d'une maladie rénale de (moyenne  $\pm$  E.S.)  $92 \pm 23$  h dans le groupe contrôle à  $37 \pm 7$  h chez les sujets atteints d'insuffisance rénale.

### Grossesse

Le diazépam et le desméthyldiazépam traversent facilement la barrière placentaire. Le fœtus peut également effectuer la N-déméthylation du diazépam. Le traitement à long terme conduit à l'accumulation des deux composés chez le fœtus avec des niveaux élevés dans le cœur du fœtus, les poumons et le cerveau.

La liaison aux protéines plasmatiques du diazépam diminue pendant la grossesse, en particulier au cours du dernier trimestre, en partie à cause de la chute de la concentration d'albumine sérique. Une augmentation des effets pharmacologiques peut en résulter après un dosage aigu (voir rubrique 4.6).

### Population pédiatrique

Au cours du premier jour de vie, les fractions libres de diazépam et de desméthyldiazépam ont fortement augmenté au double des valeurs à la naissance et ont ensuite diminué lentement pour atteindre, à une semaine d'âge, des valeurs proches du contrôle. Ces changements sont parallèles à ceux des concentrations d'acides gras libres.

Les nouveau-nés et les nourrissons prématurés métabolisent le diazépam plus lentement que les enfants plus âgés et les adultes, conduisant à une demi-vie prolongée (très prononcée chez les nouveau-nés prématurés) à moins qu'il y ait eu une exposition à des agents inducteurs avant ou immédiatement après la naissance. La capacité du nouveau-né à mener à bien des processus métaboliques impliqués dans la biotransformation du diazépam, y compris l'hydroxylation, la déméthylation et la glucurono-conjugaison, reste limitée avant l'âge de 5 mois ; après cette période, les enzymes hépatiques se développent ou même dépassent la capacité des adultes.

Le diazépam et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les concentrations de diazépam dans le lait ne représentent que 10% de celles dans le sang maternel. Normalisés selon le poids, environ 5% de la dose de la mère atteint le bébé. Après plusieurs administrations de plus de 10 mg par jour, les quantités transférées peuvent être suffisamment grandes pour montrer des effets chez le bébé (voir rubrique 4.6).

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de reproduction chez le rat, une baisse du nombre de grossesses et une diminution du nombre de descendants vivants ont été observées après administration de diazépam avant et

## Résumé des caractéristiques du produit

pendant l'accouplement, pendant la gestation et pendant l'allaitement.

### Tératogenèse

L'exposition au diazépam a augmenté le risque de fente labiale et de fente palatine chez la souris, bien que cela n'a pas été vu chez le rat et le lapin. Des anomalies au niveau du système nerveux central et une détérioration permanente de la progéniture ont été observées chez le rat.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

**Valium 10 mg/2 ml solution injectable** : Benzoate de sodium, Acide benzoïque, Propylène glycol, Ethanol 96%, Alcool benzylique, Eau pour préparations injectables

**Valium 5 mg comprimés** : Lactose monohydraté, Amidon de maïs, Oxyde de fer jaune (E 172), Stéarate de magnésium

**Valium 10 mg comprimés** : Lactose monohydraté, Amidon de maïs, Indigotine (E 132), Stéarate de magnésium

### 6.2 Incompatibilités

Valium doit toujours être injecté séparément. Dans les injections mixtes préparées selon le procédé habituel, il est incompatible avec les solutions aqueuses des autres médicaments (précipitation de la substance active).

### Utilisation de matériel pour perfusion contenant du PVC

L'utilisation de matériel pour perfusion contenant du PVC peut avoir pour résultat une diminution des concentrations de diazépam (voir rubrique 4.2).

### 6.3 Durée de conservation

Comprimés : 5 ans

Ampoules : 3 ans

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver les ampoules dans l'emballage extérieur d'origine.

Conserver les comprimés à température ambiante (entre 15 et 25°C).

### 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

	Emballages individuels	Emballages cliniques
Solution injectable en ampoules en verre incolore (injection IV lente, perfusion, IM ou intrarectale)	5 et 6	50
Comprimés rainurés à 5 mg en plaquettes alu/PVC	30, 60	100
Comprimés rainurés à 10 mg en plaquettes alu/PVC	30, 60	100

### 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Aucune exigence particulière.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

## Résumé des caractéristiques du produit

Atrnahs Pharma Netherlands B.V.,  
Copenhagen Towers,  
Ørestads Boulevard 108, 5.tv  
DK-2300 København S,  
Danemark

### **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Valium 10 mg/2 ml solution injectable:

BE: BE054871

LU: 2006058554

1\*5 amp. 2mL.: Numéro national: 0802995

1\*6 amp. 2mL.: Numéro national: 0124655

1\*50 amp. 2mL.: Numéro national: 0124669

Valium 5 mg comprimés:

BE: BE209203

LU: 2006058555

1\*30 CPR.: Numéro national: 0246031

1\*60 CPR.: Numéro national: 0951897

1\*100 CPR.: Numéro national: 0124624

Valium 10 mg comprimés:

BE: BE054546

LU: 2006058556

1\*30 CPR.: Numéro national: 0246045

1\*60 CPR.: Numéro national: 0951902

1\*100 CPR.: Numéro national: 0124574

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

Valium 10 mg/2 ml solution injectable : 01.10.1964/30.01.2006

Valium 5 mg comprimés : 01.10.1964/30.01.2006

Valium 10 mg comprimés : 15.10.1964/30.01.2006

### **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Mars 2024

Date d'approbation : 03/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé : <http://www.fagg-afmps.be/fr/>