

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diazepam Teva 2 mg comprimés
Diazepam Teva 5 mg comprimés
Diazepam Teva 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diazepam Teva 2 mg contient 2 mg de diazépam par comprimé.
Diazepam Teva 5 mg contient 5 mg de diazépam par comprimé.
Diazepam Teva 10 mg contient 10 mg de diazépam par comprimé.

Excipients (à effet notoire) :

Les comprimés de Diazepam Teva 2 mg contiennent 55,32 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Les comprimés de Diazepam Teva 5 mg contiennent 53,33 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Les comprimés de Diazepam Teva 10 mg contiennent 48,33 mg de lactose monohydraté par comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

2 mg : Blanc, rond, biconvexe portant l'inscription "D" sur une face.

5 mg : Blanc, rond, biconvexe, avec barre de cassure sur une face et portant l'inscription "D" sur l'autre.

10 mg : Blanc, rond, biconvexe, sécable en quatre d'un côté et portant l'inscription "D" sur l'autre.

Les comprimés Diazepam Teva 5 mg sont sécables.

Les comprimés Diazepam Teva 10 mg sont quadrisécables.

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 la 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...)

Diazepam Teva 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 Diazepam Teva (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 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.

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

Doses moyennes habituelles :

Indications		Adultes	Enfants de plus de 6 ans
<u>Etats d'anxiété</u>	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>Contractures musculaires et spasticité:</u>	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

Mode d'administration

Voie orale.

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

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 Diazepam Teva 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 Diazepam Teva 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

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

Diazepam Teva 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 Diazepam Teva 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, Diazepam Teva 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.

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 Diazepam Teva 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 diazepam en raison du risque de surdosage.

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

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 Diazepam Teva 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 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. Diazepam Teva 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

Un syndrome transitoire, au cours duquel réapparaissent plus intensément les symptômes qui ont conduit au traitement par Diazepam Teva, 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.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opiacés :

L'utilisation concomitante de diazépam et d'opiacés peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs comme des benzodiazépines, et d'opiacés doit se limiter à une utilisation chez des patients pour qui les alternatives thérapeutiques sont impossibles.

S'il est décidé de prescrire diazépam en même temps que des opiacés, il convient d'appliquer la posologie efficace la plus faible et la durée de traitement doit être la plus courte possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis attentivement par rapport aux signes et symptômes de dépression respiratoire et ceux liés à la sédation. À cet égard, il est fermement conseillé d'informer les patients et leur entourage sur ces symptômes (voir la rubrique 4.5.).

Les comprimés de Diazepam Teva 2, 5 et 10 mg contiennent respectivement 55,32 mg, 53,33 mg et 48,33 mg de lactose monohydraté.

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.

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. Diazepam Teva) 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 déprimeur 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)

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 lévodopa 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.

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 desméthyldiazépam 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.

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, C_{max} 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.

Opiacés :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs comme des benzodiazépines, et d'opiacés augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès du fait de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir la rubrique 4.4.).

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 diazépam 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 n'y ait pas d'alternative plus sûre. Avant d'administrer Diazepam Teva 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. L'apparition de symptômes d'abstinence chez les nouveau-nés a été rapportée occasionnellement avec cette classe de médicaments.

Des précautions seront prises si Diazepam Teva 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).

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

Etant donné que le diazépam passe dans le lait maternel, Diazepam Teva ne sera pas administré aux mères qui l'allaitent.

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

Diazepam Teva 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 sécurité

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 :

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 $< 1/10000$

Indéterminé (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)

Système Organe-classe	Effets indésirables
<i>Affections du sang</i>	
Fréquence indéterminée	dyscrasie sanguine, agranulocytose
<i>Affections psychiatriques^a</i>	

Fréquence indéterminée	État confusionnel, troubles émotionnels et de l'humeur, dépression, modification de la libido. Des réactions paradoxales ^a 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 indéterminée	ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, étourdissements, diminution de la vigilance, une amnésie antérograde ^b , la somnolence ^c
<i>Affections oculaires</i>	
Fréquence indéterminée	diplopie, troubles de la vision
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Fréquence indéterminée	vertiges
<i>Affections cardiaques</i>	
Fréquence indéterminée	insuffisance cardiaque, modification du rythme des pulsations
<i>Affections vasculaires</i>	
Fréquence indéterminée	hypotension, dépression circulatoire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	
Fréquence indéterminée	dépression respiratoire
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquence indéterminée	nausées, sécheresse de la bouche, hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux
<i>Affections hépato-biliaires</i>	
Fréquence indéterminée	jaunisse
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Fréquence indéterminée	réactions cutanées
<i>Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses</i>	
Fréquence indéterminée	faiblesse musculaire ^c
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>	

Fréquence indéterminée	rétention urinaire, incontinence
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Fréquence indéterminée	fatigue ^c ,
<i>Investigations</i>	
Fréquence indéterminée	élévation des transaminases, élévation de la phosphatase alcaline dans le sang
<i>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</i>	
Fréquence indéterminée	chutes, fractures ^d

- 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) Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées) de façon concomitante et chez les personnes âgées.

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 4.4). 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 l'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.

4.9 Surdosage

Symptômes.

Les benzodiazépines causent communément somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus. Un surdosage de Diazepam Teva 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 dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus sérieux chez les patients avec une maladie respiratoire. Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs 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 desméthyldiazépam).

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 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 desméthyldiazépam 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 desméthyldiazépam s'accumulent à des doses répétées et la proportion relative de desméthyldiazépam 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.

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 α 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 3hydroxylation (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-diazepam (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'oxazépamglucuronide 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 ± 23 h dans le groupe contrôle à 37 ± 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.

Fertilité

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

Tératogenèse

L'exposition au diazépam dans les trois premiers mois 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

Lactose monohydraté / Amidon de maïs / Poudre de cellulose / Copolyvidone / Talc / Dioxyde de silice hautement dispersé / Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Diazepam Teva 2 mg: emballages de 30, 60 et de 100 comprimés en plaquettes (PVC/Alu).
Diazepam Teva 5 mg: emballages de 25, 30, 60 et de 100 comprimés sécables en plaquettes ou unit-dose en plaquettes (PVC/Alu).
Diazepam Teva 10 mg: emballages de 25, 30, 60 et de 100 comprimés quadrisécables en plaquettes ou unit-dose en plaquettes (PVC/Alu).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Diazepam Teva 2 mg: BE195605
Diazepam Teva 5 mg: BE195614
Diazepam Teva 10 mg: BE195623

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

Date de première autorisation: 07/09/1998
Date de dernier renouvellement: 7/9/2008

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 06/2026.
Date d'approbation AFMPS : 06/2026.