

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Diazepam AB 2 mg comprimés
Diazepam AB 5 mg comprimés
Diazepam AB 10 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 2 mg de diazépam.

Excipients à effet notable : chaque comprimé de Diazepam AB 2 mg contient 161,50 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient 5 mg de diazépam.

Excipients à effet notable : chaque comprimé de Diazepam AB AB 5 mg contient 158,20 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé contient 10 mg de diazépam.

Excipients à effet notable : chaque comprimé de Diazepam AB AB 10 mg contient 153,40 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Diazepam AB 2 mg comprimés :

Comprimé non pelliculé, blanc à blanc cassé, rond, plat et à bord biseauté, de 8,8 mm de diamètre, portant l'inscription « D » sur une face et « 2 » sur l'autre, séparé par une barre de cassure sur une face et uni sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

Diazepam AB 5 mg comprimés :

Comprimé non pelliculé jaune pâle, rond, plat et à bord biseauté, de 8,8 mm de diamètre, portant l'inscription « D » sur une face et « 5 » sur l'autre, séparé par une barre de cassure sur une face et uni sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

Diazepam AB 10 mg comprimés :

Comprimé non pelliculé bleu pâle, rond, plat et à bord biseauté, de 8,8 mm de diamètre, portant l'inscription « D » sur une face et « 10 » sur l'autre, séparé par une barre de cassure sur une face et uni sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Adultes :

- Traitement symptomatique de l'anxiété.

Les benzodiazépines sont uniquement indiquées lorsque les troubles sont sévères, invalidants ou s'ils soumettent à une détresse extrême.

- Traitement symptomatique du syndrome du sevrage alcoolique

Adultes et enfants de plus de 6 ans :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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

Adultes

Anxiété

- Dose habituelle : 2 mg à 5 mg de diazépam deux à trois fois par jour.
- Dose maximale : dans les cas graves, la dose peut être augmentée progressivement jusqu'à 30 mg de diazépam par jour en 2 à 4 doses fractionnées. La dose doit être ajustée au cas par cas.
- La dose la plus faible permettant de contrôler les symptômes doit être utilisée.
- Le traitement ne doit pas être poursuivi à la dose maximale au-delà de 4 semaines.
- L'utilisation chronique à long terme n'est pas recommandée.
- Le traitement doit toujours être réduit progressivement. Les patients qui ont pris des benzodiazépines pendant une période prolongée peuvent avoir besoin d'une période plus longue pendant laquelle les doses sont réduites.

Contrôle du spasme musculaire

- Spasme musculaire : jusqu'à 15 mg de diazépam par jour en 2 à 4 doses fractionnées.
- Prise en charge de la spasticité du motoneurone supérieur (telle que la paralysie cérébrale) dans des cas sélectionnés : si nécessaire, la dose peut être augmentée jusqu'à un maximum de 60 mg de diazépam par jour en 3 à 4 doses fractionnées.

Symptômes de sevrage de l'alcool

- 5 mg à 20 mg de diazépam répétés une fois dans les 2 à 4 heures si nécessaire, ou 10 mg de diazépam trois à quatre fois le premier jour. Après le premier jour, la dose est généralement réduite à 5 mg de diazépam trois à quatre fois par jour, selon les besoins.
- Dans les cas graves, une méthode de dose de charge peut être utilisée avec une administration initiale de 10 mg de diazépam toutes les heures jusqu'à ce que le patient soit légèrement sédaté et asymptomatique, atteignant généralement jusqu'à 50-80 mg. Le traitement doit avoir lieu en milieu hospitalier et le patient doit être surveillé de manière appropriée.

Populations particulières :

Les personnes appartenant aux groupes de patients suivants doivent être contrôlées régulièrement au début du traitement. La surveillance pendant le traitement est essentielle afin de réduire la dose et/ou la fréquence d'administration pour éviter un surdosage dû à une accumulation, notamment chez les enfants et les adolescents, les patients âgés et les patients souffrant d'une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Enfants de plus de 6 ans et adolescents

L'administration à des enfants de plus de 6 ans et à des adolescents ne doit se faire que pour des raisons médicales impérieuses. La demi-vie peut être prolongée chez les enfants. La dose doit être réduite et des ajustements individuels doivent être effectués.

- Dose habituelle : 0,1 - 0,3 mg/kg de poids corporel par jour en deux à quatre doses divisées. Le traitement doit être initié avec la dose la plus faible possible et augmenté progressivement en fonction des besoins et de la tolérance.

Enfants de moins de 6 ans

Diazepam AB n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans en raison de possibles difficultés de déglutition. Des formes pharmaceutiques plus adaptées sont disponibles pour les enfants plus jeunes.

Toutefois, si l'administration à des enfants de moins de 6 ans est envisagée, elle ne doit se faire qu'après décision et sous surveillance médicale stricte d'un spécialiste (pédiatre, neurologue, psychiatre, anesthésiste et intensiviste) qui déterminera la dose.

Personnes âgées

Le traitement doit être initié avec la dose la plus faible possible (2 à 2,5 mg, une ou deux fois par jour) et augmenté progressivement en fonction des besoins et de la tolérance.

Ces patients doivent être contrôlés régulièrement au début du traitement afin de réduire la dose et/ou la fréquence d'administration pour éviter un surdosage dû à l'accumulation.

Insuffisance rénale

L'ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire. Toutefois, il convient d'être prudent lors de l'administration de diazépam à des patients souffrant d'insuffisance rénale.

Les benzodiazépines contenant des métabolites actifs tels que le diazépam doivent être évitées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale.

Insuffisance hépatique

Ces patients doivent recevoir une dose réduite et être contrôlés régulièrement au début du traitement afin d'ajuster la dose et la fréquence d'administration pour éviter un surdosage dû à l'accumulation.

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

Patients en surpoids

Diverses études ont montré que la cinétique est modifiée chez les patients en surpoids par rapport aux patients de poids normal. Les patients en surpoids ont besoin d'une durée de traitement significativement plus longue que les patients de poids normal avant que l'effet maximal du médicament ne se produise dans le cadre d'un traitement à long terme. De même, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se manifester plus longtemps après l'arrêt d'un traitement à plus long terme chez les patients en surpoids (voir section 5.2).

Durée du traitement

La durée du traitement de l'anxiété doit être aussi courte que possible (voir section 4.4). Le patient doit être réévalué régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement, en particulier lorsque le patient ne présente plus de symptômes. En général, le traitement ne doit pas durer plus de 8 à 12 semaines, y compris le processus d'arrêt progressif.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la période maximale ; si c'est le cas, il ne faut pas le faire sans réévaluer l'état du patient avec une expertise particulière.

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

Mode d'administration

Voie orale.

Ce médicament est généralement pris l'après-midi ou le soir.

Arrêt progressif

Le traitement doit toujours être arrêté progressivement. Les patients qui ont pris des benzodiazépines pendant une période prolongée peuvent avoir besoin d'une période plus longue pour réduire les doses.

4.3. Contre-indications

Diazepam AB est contre-indiqué chez les patients présentant :

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde (voir rubrique 4.8), même si les benzodiazépines sont utilisées à des doses normales, bien que l'amnésie antérograde soit observée en particulier à des doses élevées.. Celle-ci peut survenir lors d'utilisation de doses thérapeutiques, le risque augmentant à doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.

Durée du traitement

Dans l'indication de l'anxiété, la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2) et ne dépassera pas les 8 à 12 semaines, en comptant le processus de diminution progressive de la posologie. La prolongation du traitement au-delà de ces périodes ne doit pas se faire sans réévaluation de la situation.

Il peut être utile d'informer le patient au début du traitement que ce dernier sera de durée limitée et d'expliquer précisément comment la posologie sera progressivement diminuée. Par ailleurs, il est important que le patient soit averti de la possibilité du phénomène rebond qui peut survenir lors de l'arrêt du traitement, minimisant ainsi l'anxiété du patient liée à ces symptômes si ceux-ci venaient à se produire après l'arrêt du médicament. Lors de l'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'avertir le patient qu'il ne doit pas passer à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage peuvent alors apparaître.

Réactions psychiatriques et paradoxales

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

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

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

Antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues

Diazépam doit être utilisé avec extrême prudence chez les patients avec un antécédent médical d'abus d'alcool ou de drogues. Diazépam doit être évité chez les patients avec une dépendance aux déprimeurs du système nerveux central y compris l'alcool, excepté lors de 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 à longue durée d'action sont utilisées, il est important de mettre en garde le patient contre le passage à une benzodiazépine à courte durée d'action, car des symptômes de sevrage peuvent apparaître.

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

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

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

Tolérance

Après quelques semaines d'utilisation répétée, une certaine perte d'efficacité des effets hypnotiques des benzodiazépines peut se développer.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du diazepam chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Le diazepam doit être administré aux enfants en faisant preuve d'une extrême prudence et uniquement lorsque d'autres alternatives thérapeutiques ne sont pas disponibles.

Les enfants sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le système nerveux central. Dans ce groupe de patients, un schéma de métabolisation non complet pourrait annuler ou réduire la production de métabolites non actifs. La durée du traitement chez les enfants doit être aussi courte que possible.

Groupes de patients spécifiques

Une dose plus faible est également recommandée pour les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Les patients âgés et affaiblis doivent recevoir une dose réduite (voir section 4.2). En cas d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose est nécessaire. Il est conseillé de contrôler la numération sanguine et la fonction hépatique au cours d'un traitement à long terme.

L'arrêt soudain du traitement au diazepam chez les patients épileptiques peut entraîner un état de choc épileptique.

Le diazépam doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent des antécédents d'insuffisance cardiaque ou respiratoire.

Dépendance

L'utilisation de benzodiazépines peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique vis-à-vis de ces produits (voir rubrique 4.8). Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement, il est aussi plus grand chez les patients présentant des antécédents médicaux d'abus d'alcool ou de drogues ou chez les patients qui présentent des troubles marqués de la personnalité.

Abstinence

Une fois que la dépendance physique s'est développée, l'arrêt brutal du traitement s'accompagne de symptômes de sevrage (voir section 4.8). Il peut s'agir de maux de tête, de douleurs musculaires, d'anxiété extrême, de tension, d'agitation, de confusion et d'irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie.

Anxiété rebond

Syndrome transitoire dans lequel les symptômes qui ont conduit au traitement par une benzodiazépine réapparaissent sous une forme aggravée, et qui peut survenir à l'arrêt du traitement. Il peut s'accompagner d'autres réactions telles que des changements d'humeur, de l'anxiété ou des troubles du sommeil et de l'agitation. Étant donné que le risque de phénomènes de sevrage/de retour est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

Lactose monohydraté

Diazepam AB contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Interactions pharmacodynamiques

Si le diazépam est utilisé avec d'autres agents qui agissent sur le système nerveux central, une attention toute particulière devra être accordée à la pharmacologie des agents en question, en particulier avec les composés qui peuvent potentialiser ou être potentialisés par l'action de diazépam, tels que les neuroleptiques, les anxiolytiques-sédatifs, les hypnotiques, les antidépresseurs, les anticonvulsivants, les antihistaminiques sédatifs, les antipsychotiques, les anesthésiques pour l'anesthésie générale et les analgésiques narcotiques. Une telle utilisation concomitante peut augmenter les effets sédatifs et provoquer une dépression des fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

Utilisation concomitante non recommandée

Alcool

La consommation d'alcool est déconseillée pendant un traitement au diazépam en raison d'une inhibition additive du système nerveux central et d'une sédation accrue (voir rubrique 4.4).

Combinaison avec des dépresseurs du SNC

Buprénorphine

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

Opioides

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, tel que le diazépam avec des opioïdes, augmente le risque de sédation, de dépression

respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée d'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Clozapine

Mécanisme : synergie pharmacodynamique

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

Analgésiques narcotiques

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

Phénobarbital

Mécanisme : inhibition additive du SNC.

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

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

Une attention particulière à l'utilisation concomitante

Myorelaxants (le suxaméthonium, la tubocurarine).

Mécanisme : possible antagoniste pharmacodynamique.

Effet : intensité modifiée du blocage neuromusculaire.

Théophylline

Mécanisme : un mécanisme proposé est la liaison compétitive de la théophylline à des récepteurs de l'adénosine dans le cerveau.

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

Interactions pharmacocinétiques

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

Oxazépam et témazépam sont en outre conjugués à l'acide glucuronique. Les substrats du CYP3A4 et/ou du CYP2C19 peuvent potentiellement altérer la pharmacocinétique du diazépam. Des médicaments tels que l'atazanavir, la cimétidine, le kétoconazole, la fluvoxamine, la fluoxétine, l'oméprazole, le disulfiram, l'isoniazide, le propranolol, la ticlopidine et la rifampicine qui sont des inhibiteurs du CYP3A et CYP2C19 peuvent augmenter l'action du diazépam en augmentant et en prolongeant la sédation. Les inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, *l'Hypericum perforatum* et certains antiépileptiques peuvent se traduire par une diminution sensible des concentrations plasmatiques du diazépam.

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique du diazépam

L'utilisation concomitante non recommandée

Inducteurs

Carbamazépine

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

Effet : effets réduits du diazépam.

Phénobarbital

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

Effet : effets réduits du diazépam.

Phénytoïne

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

Effet: effets réduits du diazépam.

Rifamycine (rifampicine)

Mécanisme : la rifampicine est un puissant inducteur du CYP3A4 et augmente sensiblement le métabolisme hépatique et la clairance du diazépam. Dans une étude chez des sujets sains chez qui on a administré 600 mg ou 1,2 g de rifampicine par jour pendant 7 jours, la clairance du diazépam a plus ou moins quadruplé. La co-administration avec la rifampicine donne lieu à une diminution substantielle des concentrations de diazépam.

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

Inhibiteurs

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

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

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

Azols (fluconazole, kétoconazole, voriconazole)

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

Fluconazole

La co-administration avec 400 de fluconazole le premier jour et 200 mg le deuxième jour a augmenté de 2,5 fois l'ASC d'une dose orale unique de 5 mg de diazépam et a prolongé la demi-vie de 31 heures à 73 heures.

Kétoconazole

Le kétoconazole peut augmenter l'action du diazépam et accroître le risque de somnolence.

Voriconazole

Une étude sur des sujets sains a montré que l'utilisation de 400 mg de voriconazole deux fois par jour le premier jour et 200 mg deux fois par jour le deuxième jour a multiplié par 2,2 l'ASC d'une dose orale unique de 5 mg de diazépam et a prolongé la demi-vie de 31 heures à 61 heures.

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

Fluvoxamine

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

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

Une attention particulière à l'utilisation concomitante

Inducteurs

Corticostéroïdes

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

Effet : effets réduits du diazépam.

Inhibiteurs

Cimétidine

Mécanisme : la cimétidine inhibe le métabolisme hépatique du diazépam, en réduisant sa clairance et en prolongeant sa demi-vie. Dans une étude où 300 mg de cimétidine a été administré quatre fois par jour pendant 2 semaines, on a constaté une augmentation de 57% du taux plasmatique combiné du diazépam et de son métabolite actif, le desméthyldiazépam. Cependant, les temps de réaction et d'autres tests moteurs et intellectuels sont restés inchangés.

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

Disulfiram

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

Effet : risque accru de l'inhibition du système nerveux central comme la sédation.

Esomeprazole

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

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

Fluoxétine

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

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

Jus de pamplemousse

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

Effet : possible effet accru de diazépam.

Isoniazide

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

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

Effet : augmentation de l'effet du diazépam.

Itraconazole

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

Effet : possible effet accru de diazépam.

Oméprazole

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

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

Contraceptifs oraux

Mécanisme : inhibition du métabolisme oxydatif du diazépam.

Effet : effets accrus du diazépam.

Autres

Cisapride

Mécanisme : absorption accélérée du diazépam.

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

Kétamine

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

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

Effet : sédation accrue.

Levodopa

Mécanisme : inconnu.

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

Acide valproïque

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

Effet : augmentation des concentrations sériques du diazépam.

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

Effets du diazépam sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Phénytoïne

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

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

Contraceptifs oraux

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données basées sur des études de cohorte indiquent que l'exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre n'est pas associée à une augmentation du risque de malformation majeure. Cependant, certaines études épidémiologiques cas-témoins ont révélé un risque accru de fentes orales. Les données indiquent que le risque d'avoir un enfant présentant une fente orale

après une exposition maternelle aux benzodiazépines est inférieur à 2/1 000, alors que le taux attendu pour de telles malformations est d'environ 1/1 000 dans la population générale.

Le traitement par benzodiazépines à forte dose, au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de la grossesse, a révélé une diminution des mouvements actifs du fœtus et une variabilité du rythme cardiaque du fœtus.

Lorsque le traitement doit être administré pour des raisons médicales pendant la dernière partie de la grossesse, même à faibles doses, on peut observer un syndrome du nourrisson mou tel qu'une hypotonie axiale, des troubles de la succion conduisant à une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer de 1 à 3 semaines, en fonction de la demi-vie du produit. A fortes doses, une dépression respiratoire ou une apnée et une hypothermie chez le nouveau-né peuvent apparaître. De plus, des symptômes de sevrage néonatal avec hyperexcitabilité, agitation et tremblements peuvent être observés quelques jours après la naissance, même si aucun syndrome du nourrisson mou n'est observé. L'apparition des symptômes de sevrage après la naissance dépend de la demi-vie de la substance.

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

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Le diazépam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf sous surveillance médicale stricte.

Allaitement

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

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme.

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

Sédation, amnésie et altération de la fonction musculaire peuvent exercer une influence défavorable sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance peut être augmenté (voir rubrique 4.5).

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil d'innocuité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence, l'engourdissement des émotions, et la faiblesse musculaire. Ils sont habituellement liés à la dose. Ils surviennent principalement au début du traitement mais disparaissent généralement après une administration répétée.

Les effets secondaires suivants peuvent également survenir :

Troubles du système sanguin et lymphatique

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

Troubles psychiatriques

Confusion, pauvreté émotionnelle, diminution de la vigilance, dépression, augmentation ou diminution de la libido.

Réactions psychiatriques et paradoxales telles que l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, les accès de rage, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, un comportement inapproprié et d'autres effets indésirables sur le comportement. Il convient d'interrompre l'administration du

diazépam en cas d'apparition de tels symptômes. Ces symptômes sont plus susceptibles de se manifester chez les enfants et les personnes âgées.

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

Troubles du système nerveux

Ataxie, dysarthrie, céphalées, tremblements, vertiges. Une amnésie antérograde peut survenir à des doses thérapeutiques, et ce risque d'amnésie est plus important à des doses plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inapproprié.

Troubles oculaires

Diplopie, vision floue.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Vertiges.

Troubles cardiaques

Insuffisance cardiaque, y compris arrêt cardiaque.

Troubles vasculaires

Hypotension, dépression circulatoire.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Dépression respiratoire, y compris arrêt respiratoire.

Troubles gastro-intestinaux

Nausées, sécheresse de la bouche, salivation excessive, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Troubles hépatobiliaires

Jaunisse (très rare).

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Les réactions les plus fréquentes sont des éruptions cutanées, de l'urticaire, des démangeaisons et des éruptions érythémateuses.

Dans la plupart des cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe), l'utilisation concomitante de médicaments et l'altération de l'état général des patients ont été considérés comme des facteurs de risque importants.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Faiblesse musculaire.

Troubles rénaux et urinaires

Incontinence, rétention urinaire.

Investigations

Modification du pouls, élévation des transaminases (très rare) et des phosphatases alcalines dans le sang.

Blessures, empoisonnement et complications procédurales

Il existe un risque accru de chutes et de fractures associées chez les patients âgés utilisant des benzodiazépines.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

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

Symptômes

Les benzodiazépines causent communément somnolence, ataxie, dysarthrie, nystagmus. Un surdosage de Diazepam AB 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 déresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus sérieux chez les patients avec une maladie respiratoire. Les benzodiazépines augmentent les effets des autres déresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Surveillez les signes vitaux du patient et instituez des mesures de support selon l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment nécessiter un traitement symptomatique pour les effets cardiovasculaires et respiratoires ou les effets sur le système nerveux central. Un traitement au charbon actif dans les 1 à 2 heures peut être administré pour réduire l'absorption dans les premiers stades de l'intoxication. Le charbon actif doit être administré en protégeant les voies respiratoires si le patient est inconscient. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique doit être envisagé, bien qu'il ne s'agisse pas d'une mesure de routine.

L'utilisation du flumazénil, un antagoniste spécifique des récepteurs des benzodiazépines, peut être envisagée si la dépression du système nerveux central est grave. Le flumazénil ne doit être administré que dans des conditions étroitement surveillées. En raison de la courte demi-vie du flumazénil (environ 1 heure), la surveillance de l'état clinique du patient reste essentielle. Le flumazénil doit être administré avec une extrême prudence en cas d'intoxication mixte avec des agents qui baissent le seuil des convulsions (par exemple, les antidépresseurs tricycliques).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anxiolytiques, dérivés des benzodiazépines, Code ATC: N05BA01

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le diazépam est rapidement et complètement résorbé à partir du tractus gastro-intestinal et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 30 à 90 minutes. L'absorption est retardée et diminuée lorsqu'il est administré avec un repas modérément gras. En présence de nourriture, les temps de retard moyens sont d'approximativement 45 minutes par rapport à 15 minutes lorsqu'à jeun. Il y a aussi une augmentation du temps moyen pour atteindre des pics de concentration d'environ 2,5 heures en présence de nourriture par rapport à 1,25 heure à jeun. Cela se traduit par une diminution moyenne de la C_{max} de 20% en plus d'une diminution de 27% de l'ASC (de 15% à 50%), lorsqu'elle est administrée avec de la nourriture.

Distribution

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

Biotransformation

Le diazépam est principalement métabolisé en métabolites pharmacologiquement actifs tels que le N-desméthyl-diazépam, le témazépam et l'oxazépam. Le métabolisme oxydatif du diazépam est médié par les isoenzymes CYP3A 4 et CYP2C19. Par la suite, l'oxazépam et le témazépam sont conjugués à l'acide glucuronique. La demi-vie du métabolite N-déméthyl-diazépam, qui est biologiquement actif, est de 2-4 jours.

Élimination

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

Population particulières

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

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

Patients en surpoids

Diverses études ont démontré que les cinétiques sont modifiées chez les patients en surpoids, par rapport à ceux qui ont un poids normal. Durant une étude dans laquelle des sujets de test ont reçu 2 mg de diazépam par nuit durant 30 jours, l'accumulation a été retardée et la demi-vie de la quantité accumulée de diazépam chez les sujets obèses était étendue par rapport aux personnes ayant un poids normal (7,8 jours contre 3,1 jours). La quantité accumulée du métabolite desméthyl-diazépam était aussi considérablement étendue. La demi-vie d'élimination plasmatique de diazépam a été étendue à 82 heures chez les sujets de test en surpoids. L'altération de la pharmacocinétique dans le cas d'un traitement à long terme chez les patients en surpoids était probablement due au volume de distribution.

Ces données démontrent que les patients en surpoids nécessitent une période de traitement significativement plus longue que les patients ayant un poids normal, avant que l'effet maximal du médicament ne se produise lors d'un traitement à long terme. De la même façon, l'effet thérapeutique et les effets indésirables, y compris les symptômes de sevrage, peuvent se produire durant des périodes plus longues après l'interruption du traitement à plus long terme des patients en surpoids

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Des études menées chez le rat et le lapin n'ont révélé aucun effet tératogène sur la progéniture après l'administration de 80 à 300 mg/kg/jour et de 20 à 50 mg/kg/jour de diazépam, respectivement. Cependant, le diazépam s'est révélé tératogène chez la souris à des doses de 45-50 mg/kg, 100 mg/kg et 140 mg/kg/jour, ainsi que chez le hamster à des doses de 280 mg/kg. Plusieurs études ont mis en évidence un potentiel faiblement mutagène à des doses bien supérieures à la dose thérapeutique humaine.

Le potentiel cancérigène du diazépam administré par voie orale a été étudié chez plusieurs espèces de rongeurs. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez les souris mâles. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez les souris, les rats, les hamsters et les gerbilles femelles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Amidon prégélatinisé (amidon de maïs)

Stéarate de magnésium

Oxyde de fer jaune (E172) (5 mg seulement)

FD&C Bleu No.1 (Bleu brillant FCF Aluminum Lake) (E133) (10 mg seulement)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés Diazepam AB sont disponibles sous forme de plaquettes thermoformées en PVC transparent - feuille d'aluminium et dans un conteneur HDPE blanc opaque scellé par une fermeture en polypropylène blanc opaque.

Taille de l'emballage :

Plaquette : 10, 20, 30, 40 et 60 comprimés

Flacon HDPE : 1000 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

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

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

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

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

Diazepam AB 2 mg (plaquette) : BE662879
Diazepam AB 5 mg (plaquette) : BE662881
Diazepam AB 10 mg (plaquette) : BE662883
Diazepam AB 2 mg (flacon) : BE662880
Diazepam AB 5 mg (flacon) : BE662882
Diazepam AB 10 mg (flacon) : BE662884

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

Date de première autorisation : 09/07/2024

Date de renouvellement de l'autorisation :

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

Date d'approbation du texte : 07/2024