

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml, solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diazépam..... 10,00 mg

Pour 2 ml de solution injectable.

Excipients à effet notoire : Ethanol à 96 %, alcool benzylique, benzoate de sodium (E211), acide benzoïque (E210), hydroxyde de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en ampoule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Urgences neuro-psychiatriques

- traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant,
- crise d'angoisse paroxystique,
- crise d'agitation,
- *delirium tremens*.

Pédiatrie

- traitement d'urgence par voie rectale des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant.

Anesthésie

- prémédication à l'endoscopie,
- induction et potentialisation de l'anesthésie.

Autre indication

- tétanos.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie sera essentiellement dépendante de la situation clinique.

Chez l'adulte, elle varie de 0,1 à 0,2 mg/kg par injection. On peut d'emblée administrer 1 à 2 ampoules par voie IM ou IV lente.

Cette dose pourra être renouvelée jusqu'à 4 fois par 24 heures, voire davantage en milieu hospitalier.

Injection intrarectale dans le traitement de la crise convulsive du nourrisson et de l'enfant :

- La solution injectable est utilisée à la dose de 0,5 mg/kg de poids corporel (soit 0,1 ml de solution/kg), sans dépasser 10 mg.
- 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.

Traitement d'urgence de l'état de mal épileptique du nourrisson et de l'enfant :

- Nourrisson : 0,5 mg/kg
- Enfant : 0,2 à 0,3 mg/kg

Administration par voie IV lente.

L'injection pourra être répétée 10 à 20 minutes après.

Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique léger à modéré :

Il est nécessaire de réduire la posologie de diazépam à la dose la plus faible possible (de moitié par exemple).

Chez le sujet âgé : la plus faible dose possible de diazépam doit être utilisée (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, par exemple). L'effet pharmacologique des benzodiazépines apparaît plus important chez le sujet âgé que chez le sujet jeune à des concentrations plasmatiques similaires.

Etat de mal convulsif chez l'adulte :

2 mg/min en perfusion intraveineuse rapide jusqu'à 20 mg puis perfusion lente avec 100 mg dans 500 ml de solution glucosée, à raison de 40 ml/heure.

Voies d'administration

Voie intramusculaire ou intraveineuse lente ou perfusion ou voie intrarectale.

En raison du risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide, l'injection intraveineuse doit être lente et faite dans une grosse veine. Ce risque d'apnée existe aussi pour la voie intrarectale chez le nourrisson et l'enfant (voir rubrique 4.8). Il est nécessaire de disposer d'un matériel de réanimation respiratoire.

Les injections intramusculaires doivent être profondes. Elles ne sont pas adaptées au traitement des crises ou de l'état de mal convulsif. La voie intramusculaire est déconseillée chez l'enfant.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. En cas de relais par la voie orale, l'indication sera réévaluée régulièrement.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique),
- myasthénie.

En raison de la présence d'alcool benzylique, ce médicament est contre-indiqué chez les prématurés et les nouveau-nés à terme.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

- Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement principal d'une psychose.
- En raison de la présence d'acide benzoïque et de benzoate de sodium, ce médicament augmente la bilirubinémie par déplacement de la bilirubine conjuguée à l'albumine ce qui peut accroître le risque d'ictère chez le nouveau-né. Cet ictère peut évoluer vers un ictère nucléaire, stade avancé de l'atteinte cérébrale chez le nouveau-né suite au dépôt de bilirubine non conjuguée dans le cerveau.
- Ce médicament contient 31,4 mg d'alcool benzylique par ampoule de 2 mL.

- L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.
 - Il peut provoquer des réactions toxiques et des réactions de type anaphylactoïde chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 3 ans.
 - 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 d'accumulation chez le jeune enfant (moins de 3 ans), il ne doit pas être utilisé plus d'une semaine.
 - En raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique), des précautions doivent être prises chez la femme enceinte et allaitante, chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique ou rénale
- Ce médicament contient 10 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 320 mg à la dose maximale usuelle de 20 mg chez l'adulte, ce qui équivaut à 8,5 ml de bière ou 3,5 ml de vin par dose. L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.
 - Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par ampoule de 2 ml, c'est-à-dire sans sodium.

UTILISATION CONCOMITANTE D'ALCOOL / AGENTS DEPRESSEURS DU SNC

L'utilisation concomitante de diazépam et d'alcool (éthanol) (boisson alcoolisée ou médicaments contenant de l'alcool) et/ou de dépresseurs du système nerveux central doit être évitée.

Cette association est susceptible d'augmenter les effets cliniques du diazépam, pouvant entraîner une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire, importante sur le plan clinique (voir rubrique 4.5).

PREVENTION DES CONVULSIONS FEBRILES CHEZ L'ENFANT

La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doivent faire rechercher une infection du système nerveux central avant de l'attribuer au diazépam.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml, solution injectable, les causes de ces aggravations peuvent être : un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DEPENDANCE

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychologique (voir rubrique 4.8).

Le risque de pharmacodépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Le risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont été rapportés, notamment chez des patients abusant d'autres substances médicamenteuses ou non. DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 mL, solution injectable doit être utilisé avec extrême précaution chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

SEVRAGE

Une fois qu'une dépendance physique s'est installée, l'arrêt brutal du traitement entrainera un phénomène de sevrage et de rebond.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

Lors de l'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'informer le patient que le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

PHENOMENE DE REBOND

Ce syndrome transitoire peut se manifester à l'arrêt du traitement par la réapparition, sous une forme accentuée, des symptômes d'anxiété et d'insomnie qui avait motivés le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions, comme des modifications de l'humeur, une anxiété, des troubles du sommeil, et une nervosité. Comme le risque de phénomènes de rebond/ sevrage est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Cette amnésie peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose.

TROUBLES DU COMPORTEMENT ET REACTIONS PARADOXALES

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, agressivité, colère,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Les réactions paradoxales sont plus susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé.

INSUFFISANCE HEPATIQUE LEGERE A MODEREE

Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique car elles peuvent contribuer à la survenue d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Des précautions particulières doivent être mises en œuvre lors de l'administration de diazépam chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

SUJET AGE

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Il convient d'utiliser la plus faible dose possible chez le sujet âgé (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte par exemple).

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

POPULATION PEDIATRIQUE

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.

La tolérance et l'efficacité du diazépam n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois. Par conséquent, DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml, solution injectable doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients et uniquement en cas d'absence d'alternatives thérapeutiques.

SUJET AGE, INSUFFISANT RÉNAL OU INSUFFISANT HÉPATIQUE LÉGER A MODÉRÉ

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, à la plus faible dose possible (de moitié par exemple) (voir rubrique 4.2).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet déprimeur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

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

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A et du CYP2C19 peuvent conduire à une sédation augmentée et prolongée et à des effets anxiolytiques. Ces modifications sont susceptibles d'exacerber les effets du diazépam chez les patients qui souffrent d'une sensibilité augmentée (par exemple, en raison de leur âge, d'une fonction hépatique diminuée ou d'un traitement à base de médicaments qui perturbent l'oxydation).

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Cimétidine ≥ 800 mg/j

Risque accru de somnolence.

Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter, avec signes de surdosage, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et dosage plasmatique, lorsque cela est possible, de l'anticonvulsivant associé au stiripentol et éventuelle adaptation posologique de l'anticonvulsivant associé.

Associations à prendre en compte

+ Autres déprimeurs du système nerveux central

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse contient de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L'administration orale du diazépam avec du jus de pamplemousse plutôt qu'avec de l'eau a été associée à une forte augmentation de l'exposition au produit (3,2 fois l'ASC ; 1,5 fois la Cmax) ainsi qu'à un allongement du Tmax.

+ Dérivés azolés antifongiques

Les dérivés azolés antifongiques inhibent les voies du CYP3A4 et du CYP2C19 et provoquent une augmentation de l'exposition au diazépam (le rapport d'ASC du diazépam est de 2,5 pour le fluconazole et de 2,2 pour le voriconazole) et une prolongation de la demi-vie d'élimination du diazépam (allant de 31 h à 73 h

avec le fluconazole et de 31 h à 61 h avec le voriconazole). L'influence des antifongiques sur les concentrations de diazépam n'a été observée que 4 heures ou plus suivant l'administration. D'après les évaluations des performances psychomotrices, l'itraconazole produit un effet plus modéré qui n'est associé à aucune interaction avec le diazépam qui soit cliniquement significative.

+ Fluvoxamine

La fluvoxamine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, est également à l'origine de l'inhibition des deux voies de dégradation du diazépam. De plus, elle augmente non seulement l'exposition au diazépam de 180 % tout en prolongeant sa demi-vie d'élimination de 51 h à 118 h. De plus, elle augmente également l'exposition au métabolite desméthyl ainsi que le délai nécessaire avant l'obtention de son état d'équilibre.

+ Fluoxétine

La fluoxétine a présenté un effet plus modéré sur l'ASC du diazépam (augmentation d'environ 50 %) et elle n'a eu aucune incidence sur la réponse psychomotrice étant donné que les deux concentrations de diazépam et de desméthyl-diazépam ont présenté des valeurs similaires avec ou sans fluoxétine.

+ Contraceptifs oraux combinés

Il semblerait que les contraceptifs hormonaux combinés réduisent la clairance (de 67 %) et prolongent la demi-vie d'élimination (de 47 %) du diazépam. Les troubles psychomoteurs dus au diazépam chez les femmes sous contraceptifs peuvent être plus importants au cours de la période d'interruption (soit, pendant les 7 jours de menstruations). Les benzodiazépines sont susceptibles d'augmenter l'incidence de métrorragies chez les femmes sous contraceptifs hormonaux. Aucun échec de contraception n'a été observé.

+ Oméprazole

L'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons également responsable de l'inhibition du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté respectivement l'ASC et la demi-vie du diazépam respectivement de 40 % et de 36 %, lorsqu'il était administré à une dose de 20 mg une fois par jour et de 122 % et 130 %, lorsqu'il était administré à une dose de 40 mg une fois par jour. Il a également réduit le temps d'élimination du desméthyl-diazépam. L'effet de l'oméprazole n'a pas été observé chez les patients présentant un métabolisme lent du CYP2C19 ; il a uniquement été observé chez les sujets présentant un métabolisme rapide du CYP2C19.

+ Esoméprazole

L'ésoméprazole (mais pas le lansoprazole ni le pantoprazole) est susceptible d'entraîner une inhibition du métabolisme du diazépam aussi élevée que celle de l'oméprazole.

+ Disulfirame

Le disulfirame inhibe le métabolisme du diazépam (diminution moyenne de 41 % de la clairance et augmentation de 37 % de la demi-vie) et probablement celui des métabolites actifs du diazépam. Une augmentation des effets sédatifs peut s'ensuivre.

+ Traitements antituberculeux

Les traitements antituberculeux peuvent modifier la distribution du diazépam. En présence d'isoniazide, l'exposition moyenne au diazépam (ASC) ainsi que sa demi-vie entraînent une augmentation (d'environ 33 à 35 %). Les modifications les plus importantes ont été observées chez les patients qui présentaient un phénotype d'acétylation lente.

+ Diltiazem

Le diltiazem, un inhibiteur des canaux calciques. Il est également un substrat des mêmes isoenzymes du CYP que le diazépam ainsi qu'un inhibiteur du CYP3A4. Il, augmente l'ASC (d'environ 25 %) et prolonge la demi-vie (d'environ 43 % chez les patients bénéficiant d'un métabolisme rapide du CYP2C19) du diazépam en produisant peu de variations entre les sujets possédant différents phénotypes du CYP2C19. En présence de diltiazem, l'exposition au desméthyl-diazépam peut également augmenter.

+ Idéalisib

Le métabolite principal de l'idéalisib est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Il augmente les concentrations sériques de diazépam nécessitant une réduction de la dose.

+ Modafinil et armodafinil

Le modafinil et l'armodafinil, médicaments psychostimulants, induisent le CYP3A4 et inhibent le CYP2C19. Ils sont susceptibles d'augmenter le temps d'élimination du diazépam et ainsi de provoquer une sédation excessive.

+ Rifampicine

La rifampicine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 qui produit un effet important sur la voie du CYP2C19. L'administration de rifampicine à une dose de 600 mg par jour pendant 7 jours a été associée à une augmentation de la clairance du diazépam (4,3 fois) et à une diminution de l'ASC (- 77 %). L'exposition des métabolites du diazépam a également été réduite. Le doublement de la dose journalière de rifampicine, ne s'est pas accompagné d'une augmentation de l'effet.

+ Carbamazépine

La carbamazépine est un inducteur connu du CYP3A4. Elle augmente de 3 fois l'élimination du diazépam tout en augmentant les concentrations de son métabolite.

+ Aliments et anti-acides

Les aliments et les antiacides peuvent diminuer le taux mais pas le temps d'absorption du diazépam contenu dans les comprimés. Ce facteur peut provoquer une baisse des effets thérapeutiques en cas de dose unique mais il n'a aucune influence sur les concentrations obtenues à l'état d'équilibre en cas de doses répétées.

+ Prokinétiques

Les médicaments prokinétiques augmentent la vitesse d'absorption du diazépam.

+ Métopropramide

Le métopropramide administré par voie intraveineuse, et non par voie orale, augmente la vitesse d'absorption du diazépam ainsi que la concentration maximale obtenue après administration orale du diazépam.

+ Les narcotiques

Les narcotiques (morphine, péthidine) diminuent la vitesse d'absorption et réduisent les concentrations maximales du diazépam administré par voie orale.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1^o trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^o et/ou 3^o trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du diazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription du diazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par diazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

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

La conduite de véhicules est formellement déconseillée compte-tenu du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont dose-dépendants. Ces effets apparaissent principalement en début de traitement et ont tendance à disparaître en cas d'administration prolongée.

Affections du système nerveux

- Ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, vertiges, diminution de la vigilance.
- Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose. L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Affections psychiatriques

- Réactions paradoxales telles que troubles du comportement, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses.
- Des comportements anormaux peuvent survenir avec l'utilisation de benzodiazépines. Si ces effets surviennent, le traitement doit être arrêté. Ils apparaissent plus fréquemment chez les enfants et les sujets âgés.
- Etat confusionnel, diminution des émotions, diminution de la vigilance, dépression, modification de la libido.
- L'utilisation prolongée (même à des doses thérapeutiques) peut conduire à une dépendance physique avec un phénomène de rebond, ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.
- Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés notamment chez des personnes abusant de plusieurs substances médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- Des cas de chutes et de fractures ont été rapportés chez des patients traités par benzodiazépine. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Affections gastro-intestinales

- Nausées, bouche sèche ou hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections oculaires

- Diplopie, vision trouble.

Affections vasculaires

- Hypotension.

Investigations

- Une augmentation des phosphatases alcalines et de très rares cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés.
- Fréquence cardiaque irrégulière

Affections du rein et des voies urinaires

- Incontinence, rétention d'urine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruptions cutanées

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Vertiges.

Affections cardiaques

- Insuffisance cardiaque.

Affections respiratoires

- Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire.

Troubles hépatobiliaires

- Très rares cas de jaunisse.

Effets liés à la voie d'administration

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide et chez le nourrisson et l'enfant en cas d'injection intrarectale.
- Risque de dépression cardiorespiratoire lorsque DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml, solution injectable est administré par voie rectale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Thrombose veineuse, phlébite, irritation au point d'injection, gonflement local ou, moins fréquemment, lésions vasculaires, en particulier après une injection intraveineuse rapide.
- Les très petites veines ne doivent pas être utilisées. Les injections intra-artérielles et les extravasations doivent être strictement évitées.
- Les injections intramusculaires peuvent entraîner une douleur locale, parfois accompagnée d'un érythème au site d'injection. Une sensibilité est relativement courante.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus.

Un surdosage par DIAZEPAM RENAUDIN 10 mg/2 ml, solution injectable menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma.

Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

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

Traitement

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple l'administration de charbon activé, dans un délai de 1 à 2 heures en l'absence de contre-indication. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes

chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines.

Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épiléptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA01.

(N : système nerveux central)

Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe : myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante, amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA », également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après administration IV de diazépam, la décroissance des taux plasmatiques s'effectue en 2 phases : une phase de distribution rapide (30 à 60 minutes) où les concentrations atteignent des valeurs égales à celles obtenues après administration orale, puis une phase d'élimination plus lente.

Par voie IM, la biodisponibilité est médiocre (résorption partielle et retardée).

Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Biotransformation et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme oxydatif du diazépam, conduisant à la formation de N-déméthyl-diazépam, de 3-hydroxydiazépam (témazépam) et d'oxazépam, est médié par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A du cytochrome P450.

Comme l'a montré une étude *in vitro*, la réaction d'hydroxylation est réalisée principalement par l'isoforme CYP3A tandis que la N-déméthylation est médiée à la fois par le CYP3A et CYP2C19.

Les résultats des études *in vivo* chez des volontaires humains ont confirmé les observations *in vitro*.

En conséquence, les substrats qui sont des modulateurs du CYP3A et CYP2C19, peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam.

Populations à risque

- Sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.
- Insuffisant hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.
- Femme enceinte : le volume de distribution et la demi-vie du diazépam sont augmentés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le potentiel cancérigène du diazépam a été étudié chez la souris et le rat traités par voie orale à une dose de 75 mg/kg/jour pendant 80 et 104 semaines respectivement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez la souris male. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris femelle ou le rat.

Il a été montré que le diazépam avait un potentiel tératogène chez la souris à des doses de 45 mg/kg/jour et supérieures (3,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 1 mg/kg sur une base en mg/m²) ainsi que chez le hamster à la dose de 280 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylèneglycol, éthanol à 96 pour cent, alcool benzylique, benzoate de sodium (E211), acide benzoïque (E210), hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

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

2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîtes de 5, 6, 10, 20, 50, 100.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRE RENAUDIN

Z A. ERROBI

ITXASSOU

64250 CAMBO LES BAINS

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

- 34009 358 144 0 1 : 2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîte de 5.
- 34009 358 145 7 9 : 2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîte de 6.
- 34009 358 146 3 0 : 2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîte de 10.

- 34009 563 764 7 6 : 2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîte de 20.
- 34009 563 765 3 7 : 2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîte de 50.
- 34009 563 767 6 6 : 2 ml en ampoule (verre de type I) ; boîte de 100.

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

[Date de première autorisation : 08/01/2002

Date de dernier renouvellement : 08/01/2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

13/11/2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription limitée à 12 semaines.