

MONOGRAPHIE

DIAZEMULS*

(diazépam – émulsion injectable)

5 mg/mL

Anxiolytique-sédatif

Actavis Group
Reykjavikurvegi 76-78
P.O. Box 420
IS-220 Hafnarfjordur, Iceland

Distribué par :

Pfizer Canada Inc.
Kirkland (Québec)

Date de préparation :
20 février 2007

N° de contrôle : 112040

M.C. d'Actavis Group
Pfizer Canada Inc., licencié

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

DIAZEMULS*

(diazépam – émulsion injectable)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique-sédatif

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

DIAZEMULS est une émulsion injectable de diazépam, un médicament connu pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives et myorelaxantes. Le diazépam s'est avéré utile pour le soulagement symptomatique à court terme de l'angoisse démesurée et de la tension chez les patients présentant une névrose d'angoisse, bien que l'angoisse et la tension liées au stress quotidien ne requièrent pas de traitement par les anxiolytiques.

Le diazépam doit d'abord être libéré de l'huile contenue dans l'émulsion DIAZEMULS avant de pouvoir exercer son effet thérapeutique. En fait, la concentration sérique maximum de diazépam est atteinte 15 minutes seulement après l'injection intraveineuse de DIAZEMULS, et 2 heures après l'injection intramusculaire. La première phase de distribution du diazépam, qui est rapide, est suivie d'une phase d'élimination plus ou moins longue selon l'âge : environ 20 heures à 20 ans et environ 80 heures à 80 ans.

Le diazépam est métabolisé dans le foie en N-déméthyl-diazépam, et jusqu'à un certain point en N-méthyl-oxazépam, qui à son tour est métabolisé en oxazépam. Bien que ces métabolites soient

pharmacologiquement actifs, seul le N-déméthyl-diazépam est formé en quantité suffisante pour produire des effets cliniques importants. La demi-vie d'élimination du métabolite déméthyle est de 50 à 120 heures.

Le diazépam et ses métabolites sont excrétés principalement dans l'urine, sous forme de glucuronides ou de sulfates.

Le diazépam traverse le placenta et est sécrété dans le lait maternel. Il est lié aux protéines plasmatiques à environ 98 %.

INDICATIONS

DIAZEMULS (diazépam - émulsion injectable) est indiqué lorsqu'une injection de diazépam est requise. Son utilité a été démontrée dans les cas suivants :

- a) pour soulager les symptômes d'un sevrage aigu d'alcool : agitation aiguë, tremblements, délire alcoolique aigu ou imminent, hallucinose, etc.;
- b) comme traitement d'appoint avant une intervention endoscopique, si le patient manifeste de l'appréhension, de l'angoisse ou une tension aiguë et afin de diminuer le souvenir de l'intervention (*voir MISES EN GARDE*);
- c) pour soulager les spasmes musculaires qui accompagnent la paralysie cérébrale, l'athétose et le syndrome de l'homme raide;
- d) comme prémédication pour soulager l'angoisse avant une intervention chirurgicale (voie i.m.) ou une cardioversion (voie i.v.).

CONTRE-INDICATIONS

DIAZEMULS (diazépam - émulsion injectable) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au diazépam ou aux composants de l'émulsion (*voir* COMPOSITION ET PRÉSENTATION); une myasthénie grave; un glaucome à angle étroit aigu ou un glaucome à angle ouvert, à moins que ces patients reçoivent un traitement approprié.

MISES EN GARDE

DIAZEMULS (DIAZÉPAM - ÉMULSION INJECTABLE) NE DOIT PAS ÊTRE ADMINISTRÉ AUX PATIENTS EN ÉTAT DE CHOC OU DANS LE COMA. DE RARES CAS D'APNÉE OU D'ARRÊT CARDIAQUE ONT ÉTÉ RAPPORTÉS, HABITUELLEMENT À LA SUITE D'UNE ADMINISTRATION I.V., NOTAMMENT CHEZ DES PATIENTS ÂGÉS OU TRÈS AFFAIBLIS ET CHEZ DES PATIENTS AYANT UNE RÉSERVE PULMONAIRE RÉDUITE. UN ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION, MUNI D'ACCESSOIRES POUR MAINTENIR LA RESPIRATION, DEVRAIT TOUJOURS ÊTRE DISPONIBLE. UNE OBSTRUCTION LINGUALE DES VOIES AÉRIENNES PEUT SURVENIR, PARTICULIÈREMENT CHEZ LES ENFANTS ET LES PATIENTS ÂGÉS. IL FAUT DONC, PAR MESURE DE PRÉCAUTION, MAINTENIR LES VOIES AÉRIENNES LIBRES CHEZ LES PATIENTS RECEVANT UNE INJECTION DE DIAZEMULS.

UNE INJECTION RAPIDE OU L'INJECTION DANS UNE VEINE DE CALIBRE TROP FAIBLE PEUVENT CAUSER UNE THROMBOPHLÉBITE. L'INJECTION INTRAVEINEUSE DEVRAIT SE FAIRE DIRECTEMENT DANS UNE GROSSE VEINE, TELLE QUE LA VEINE ANTÉBRACHIALE; DE PLUS, LE MÉDICAMENT DEVRAIT ÊTRE ADMINISTRÉ LENTEMENT, À RAISON DE 5 MG (1 ML) MAXIMUM À LA MINUTE. DES PRÉCAUTIONS EXTRÊMES DEVRAIENT ÊTRE PRISES AFIN D'ÉVITER UNE ADMINISTRATION INTRA-ARTÉRIELLE OU UNE EXTRAVASATION.

LORSQU'ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE, DIAZEMULS DEVRAIT ÊTRE INJECTÉ DIRECTEMENT DANS LA VEINE SANS AVOIR ÉTÉ PRÉALABLEMENT DILUÉ OU MÉLANGÉ AVEC D'AUTRES PRODUITS OU SOLUTIONS (*VOIR* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

L'usage concomitant de barbituriques, d'alcool ou d'autres psycholeptiques augmente l'effet dépresseur exercé sur le système nerveux central et, par le fait même, le risque d'apnée. Lorsque le diazépam est administré à des patients prenant des analgésiques narcotiques, la posologie du narcotique devrait être réduite au moins du tiers et la dose augmentée progressivement.

L'utilisation du narcotique peut s'avérer inutile dans certains cas. DIAZEMULS ne devrait pas être administré aux patients souffrant d'une intoxication alcoolique aiguë associée à une réduction des signes vitaux.

Il faut aviser les patients recevant DIAZEMULS de ne pas entreprendre d'activités hasardeuses exigeant une vigilance complète, telles que le maniement de machines ou la conduite d'un véhicule automobile.

Dépendance physique et psychologique

L'interruption soudaine du diazépam peut causer des symptômes de sevrage comparables à ceux qu'on observe après l'interruption d'un barbiturique ou d'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements et transpiration). Habituellement, seuls les patients ayant reçu une dose excessive durant une période prolongée connaissent des symptômes graves. Le plus souvent, des symptômes de sevrage bénins ont été signalés après l'interruption soudaine de benzodiazépines. Par conséquent, après un traitement prolongé, il faut éviter une interruption soudaine et diminuer progressivement la dose. Les personnes particulièrement prédisposées à l'accoutumance et à la dépendance (toxicomanes ou alcooliques) devraient être sous étroite surveillance lorsqu'elles reçoivent du diazépam ou d'autres agents psychotropes.

Emploi durant la grossesse

Plusieurs études semblent indiquer que l'emploi d'anxiolytiques-sédatifs, dont le diazépam, le méprobamate et le chlordiazépoxyde, durant le premier trimestre de la grossesse s'associe à un risque accru de malformations congénitales. Par conséquent, l'emploi de ces médicaments durant la grossesse devrait presque toujours être évité, à moins que les bienfaits escomptés n'excèdent les risques potentiels. Au moment d'instaurer un tel traitement chez une femme en âge de procréer, il faut envisager la possibilité que cette femme soit enceinte.

Emploi en obstétrique

L'innocuité et l'efficacité de DIAZEMULS n'ont pas encore été établies en obstétrique.

Emploi chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité du diazépam n'ont pas été établies chez le nouveau-né (âgé de 30 jours ou moins). On a observé un abaissement prolongé de l'activité du système nerveux central chez le nouveau-né, apparemment dû à l'incapacité de l'organisme du nouveau-né de transformer le diazépam en métabolites inactifs.

En pédiatrie, il est recommandé d'administrer le médicament lentement, sur une période de 3 minutes et à une dose n'excédant pas 0,25 mg/kg, de manière à obtenir un effet maximal tout en utilisant la plus petite quantité possible du médicament, afin de réduire le risque d'effets secondaires dangereux, tels que l'apnée ou des périodes de somnolence prolongées. On peut répéter la dose initiale, avec prudence, après un intervalle de 15 à 30 minutes. Toutefois, si, après la troisième dose, les symptômes ne sont pas soulagés, on doit envisager l'administration d'un traitement d'appoint approprié pour l'affection à traiter.

PRÉCAUTIONS

Chez les personnes âgées

On a constaté que les personnes âgées, les patients affaiblis et ceux présentant des syndromes organiques cérébraux sont sujets à une diminution d'activité du système nerveux central après avoir reçu du diazépam, même à faible dose. On recommande d'agir avec prudence avec ces patients et de leur administrer des doses faibles de DIAZEMULS (diazépam – émulsion injectable), afin de prévenir l'ataxie, la sédation et d'autres réactions indésirables possibles.

Troubles émotifs

DIAZEMULS n'est pas recommandé dans le traitement de psychoses ou de dépressions nerveuses graves. La prudence est de mise dans le cas de patients gravement déprimés ou de patients qui manifestent des signes de dépression imminente, surtout étant donné qu'il existe peut-être alors des tendances au suicide. Des mesures de protection peuvent alors s'avérer nécessaires.

Puisque l'emploi du médicament chez les patients psychotiques peut donner lieu à de l'excitation et à d'autres réactions paradoxales, le diazépam ne devrait pas être administré aux patients ambulatoires chez qui on soupçonne des tendances psychotiques.

Avant la bronchoscopie et la laryngoscopie

Le manque de données cliniques ne permet pas de confirmer l'innocuité de DIAZEMULS avant la bronchoscopie et la laryngoscopie. Son emploi n'est donc pas recommandé.

Avant la gastroscopie, l'œsophagoscopie, la cardioversion et les interventions chirurgicales

N'utiliser DIAZEMULS que si des mesures ont été prises pour parer au danger de laryngospasmes et de dépression circulatoire ou respiratoire.

Comme les techniques endoscopiques perorales peuvent augmenter le réflexe de la toux et le laryngospasme, on recommande d'employer un anesthésique topique et d'être prêt à utiliser les mesures appropriées, afin de parer à toute éventualité.

L'usage concomitant de DIAZEMULS avec des narcotiques et des barbituriques peut créer un effet de potentialisation; il importe donc de réduire la posologie en conséquence.

Atteintes rénales et hépatiques

Les précautions habituelles doivent être prises lorsqu'on traite des patients dont la fonction hépatique est altérée. Les métabolites du diazépam étant excrétés par les reins, on fera preuve de prudence en administrant ce médicament aux patients dont la fonction rénale est altérée, afin d'éviter une accumulation excessive de ces métabolites dans l'organisme.

Synergie des effets du médicament

On doit exercer la plus grande prudence si le diazépam doit être combiné avec d'autres agents psychotropes, tels que les dérivés de la phénothiazine, les barbituriques, les inhibiteurs de la MAO et d'autres antidépresseurs, parce que l'activité pharmacologique de ces agents peut accentuer l'effet du diazépam.

Étant donné cette synergie possible et le risque de réactions indésirables, il faut aviser les patients de s'abstenir de toute prise de psycholeptiques (dépresseurs du système nerveux central) pendant le traitement au diazépam.

La clairance du diazépam et de certaines autres benzodiazépines peut être retardée en présence de Tagamet® (cimétidine).

L'administration parentérale de diazépam a causé de l'hypotension ou des faiblesses musculaires chez certains patients, notamment en association avec des barbituriques, des narcotiques et de l'alcool.

GÉNÉRAL

APRÈS L'ADMINISTRATION DE DIAZEMULS, LE PATIENT DOIT ÉVITER DE MARCHER TANT QU'IL N'A PAS ENTIÈREMENT REPRIS SES ESPRITS.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les faits démontrent que la fréquence des réactions est plus faible par suite de l'administration de DIAZEMULS (diazépam - émulsion injectable). La somnolence, la fatigue et l'ataxie sont les effets indésirables les plus courants. Les autres effets indésirables moins fréquemment signalés comprennent :

Système nerveux central : confusion, dépression, dysarthrie, céphalées, hypoactivité, trouble de l'élocution, syncope, tremblements, vertiges et hypotonie congénitale majeure (poupée de chiffon).

Gastro-intestinal : constipation, nausée.

Uro-génital : incontinence, modifications de la libido, rétention urinaire.

- Cardiovasculaire : bradycardie, collapsus cardiovasculaire, hypotension, thrombose veineuse et phlébite au point d'injection.
- Ophthalmologique : vision brouillée, diplopie, nystagmus.
- Dermatologique : urticaire, éruption cutanée.
- Autre : hoquet, modification de la salivation, neutropénie, ictère. On a signalé des réactions paradoxales telles que surexcitation, anxiété, hallucinations, spasticité musculaire accrue, insomnie, rage, troubles du sommeil et stimulation; si de telles réactions surviennent, il faut arrêter le traitement. On a observé des modifications minimales de l'ÉEG durant et après le traitement par DIAZEMULS. Ces modifications, qui consistent en une amplitude faible de l'activité rapide, sont sans importance.

Lors d'interventions endoscopiques perorales, on a signalé les réactions suivantes : toux, dépression respiratoire, dyspnée, hyperventilation, laryngospasme et douleurs dans la poitrine ou dans la gorge.

Comme on a signalé des cas isolés de neutropénie et d'ictère, on recommande d'effectuer périodiquement une numération globulaire et des tests de la fonction hépatique lors d'un traitement prolongé.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les symptômes du surdosage par le diazépam comprennent somnolence, confusion, coma et ralentissement des réflexes. Comme dans tous les cas de surdosage de médicaments, on doit surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle, bien que ces effets aient généralement été

minimes, sauf dans les cas de surdosage extrême. On doit recourir à des mesures de soutien générales en même temps que l'administration de fluides intraveineux, et assurer le maintien adéquat des voies aériennes. On peut remédier à l'hypotension au moyen de Levophed[®] (lévartérol). La dialyse n'est pas d'une grande utilité.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La posologie devrait être individualisée, de manière à procurer un effet optimal. La dose habituelle recommandée chez l'enfant plus âgé et l'adulte se situe entre 2 et 20 mg i.m. ou i.v., selon l'indication ou la gravité de l'état de santé (*voir la sous-section POSOLOGIE pour les indications spécifiques*). Dans les affections aiguës, on peut répéter l'injection après moins d'une heure, bien qu'un intervalle de 3 à 4 heures soit habituellement satisfaisant.

Lorsque l'on désire un effet prolongé, on doit utiliser les doses les plus faibles (habituellement 2 à 5 mg), suivies, s'il le faut, d'une augmentation graduelle, chez les personnes âgées et les patients affaiblis, et lorsque d'autres sédatifs sont administrés (*voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES*).

Pour la posologie chez l'enfant, voir la sous-section POSOLOGIE et la section MISES EN GARDE.

En raison de son action retardée, DIAZEMULS (diazépan - émulsion injectable) n'est pas recommandé pour le traitement de l'état de mal épileptique.

Voie intraveineuse

DIAZEMULS devrait être injecté lentement, à raison de 5 mg (1 mL) maximum à la minute. Des précautions exceptionnelles devraient être prises afin d'éviter une administration intra-artérielle ou

une extravasation (*voir la section MISES EN GARDE, et notamment le paragraphe Emploi chez les enfants*).

IL FAUT S'ASSURER D' AVOIR SOUS LA MAIN UN DISPOSITIF POUR LA RESPIRATION ASSISTÉE LORSQUE LA VOIE INTRAVEINEUSE EST EMPLOYÉE.

LORSQU'IL EST ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRAVEINEUSE, DIAZEMULS DEVRAIT ÊTRE INJECTÉ DIRECTEMENT DANS LA VEINE, SANS AVOIR ÉTÉ PRÉALABLEMENT DILUÉ OU MÉLANGÉ AVEC D'AUTRES PRODUITS OU SOLUTIONS. Toutefois, DIAZEMULS peut être mélangé ou dilué avec Intralipid; un tel mélange devrait cependant être employé dans les 6 heures. S'il est impossible d'administrer DIAZEMULS directement dans la veine, on peut l'injecter lentement dans la tubulure de perfusion, aussi près que possible du point d'injection.

L'incompatibilité de DIAZEMULS avec la morphine et le glycopyrrolate a été démontrée. Si on mélange ou qu'on dilue DIAZEMULS avec des produits ou des solutions autres que sa base émulsifiante (Intralipid) la stabilité de l'émulsion en est affectée. Bien que cet effet ne puisse être décelé à l'œil nu, il peut donner lieu à de sérieuses réactions indésirables. Nous recommandons l'emploi de tubulures de perfusion doublées de polyéthylène, de tubulures de perfusion de verre et de seringues faites en polyéthylène / polypropylène avec DIAZEMULS. On ne doit pas utiliser de tubulures de perfusion contenant du chlorure de polyvinyle.

Voie intramusculaire

On veillera à injecter DIAZEMULS profondément dans le muscle.

POSOLOGIE

Adultes	Dose habituelle
Anxiété excessive ou tension reliée à des situations stressantes ou à des troubles émotionnels non psychotiques lorsqu'une administration parentérale est requise.	Selon la gravité : 2 à 10 mg, i.m. ou i.v. Répéter après 3 ou 4 heures, si nécessaire.
Sevrage alcoolique aigu : pour le soulagement symptomatique de l'agitation aiguë, des tremblements, d'un délire alcoolique imminent ou aigu et de l'hallucinose.	Initialement, 10 mg i.m. ou i.v., puis 5 à 10 mg après 3 ou 4 heures, si nécessaire.
Interventions chirurgicales mineures y compris l'œsophagoscopie et la gastroscopie : en tant qu'appoint pour soulager l'anxiété qui peut se manifester avant ces interventions.	Approximativement 5 à 10 mg i.m. ou i.v., tel que requis, environ 30 minutes avant l'intervention.
Pour le soulagement des spasmes musculaires accompagnant la paralysie cérébrale, l'athétose et le syndrome de l'homme raide.	Initialement, 5 à 10 mg i.m. ou i.v., puis 5 à 10 mg après 3 ou 4 heures, si nécessaire.
Médicament pré-opératoire pour le soulagement de l'anxiété. Tout médicament autre que le sulfate d'atropine, l'hydrobromure de scopolamine, la mépéridine ou le citrate de fentanyl doit être administré à l'aide de seringues différentes avant l'intervention chirurgicale.	Des précautions exceptionnelles doivent être prises chez les patients atteints de maladies pulmonaires chroniques ou ayant un état cardiovasculaire instable. Administrer 10 mg i.m. ou i.v., 1 à 2 heures avant l'intervention.
Cardioversion : pour soulager l'anxiété et la tension, afin de diminuer le souvenir de l'intervention.	5 à 10 mg i.v., 10 à 20 minutes avant l'intervention.
Pédiatrie : voir MISES EN GARDE	La posologie ne doit pas dépasser 0,25 mg/kg; administrer lentement sur une période de 3 minutes.
Personnes âgées et patients affaiblis : voir PRÉCAUTIONS	2 à 5 mg, i.m. ou i.v.

Dès que la symptomatologie aiguë a été maîtrisée à l'aide de DIAZEMULS, le patient peut recevoir du diazépam par voie orale, si un traitement prolongé est nécessaire.

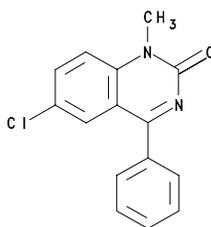
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : diazépam

Dénomination chimique : 7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆ H₁₃ Cl N₂ O

Poids moléculaire : 284,74

État physique : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : Très peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool (95%), facilement soluble dans le chloroforme.

Point de fusion : 125- 126 °C

Composition

Chaque mL contient 5 mg de diazépam dissous dans la phase huile d'une émulsion huile/eau comprenant 150 mg d'huile de soya purifiée, 50 mg de monoglycérides acétylés, 12 mg de lécithine d'œuf purifiée, 22,0 mg de glycérol anhydre et une quantité suffisante d'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à environ 8.

DIAZEMULS (diazépam - émulsion injectable) est une préparation stérile qui ne contient aucun agent de conservation. Ce produit est destiné uniquement à la voie intraveineuse ou à la voie intramusculaire.

Conservation

Conserver DIAZEMULS à la température ambiante (15 à 25 °C).

Ne pas congeler.

PRÉSENTATION

Emballages de 10 ampoules de 2 mL

PHARMACOLOGIE

Le diazépam est une benzodiazépine qui exerce un effet dépresseur sur le SNC et dont le tracé de la relation dose-effet est légèrement moins accentué que celui des médicaments hypnosédatifs. Chez les animaux de laboratoire, on observe, en variant les doses de diazépam, de la soumission, de la désinhibition, de la sédation, une action anticonvulsivante, une action myorelaxante, de l'ataxie et des effets hypnotiques.

Comme les médicaments hypnosédatifs, le diazépam, à des doses ne causant qu'une légère sédation, atténue l'état d'alerte, accentue la capacité de réponse aux stimulations de l'environnement, supprime le comportement passif d'évitement, et enfin améliore le comportement d'approche; par contre, des doses légèrement plus élevées semblent augmenter les

erreurs lors de l'exécution de tâches et peuvent aussi occasionner de la somnolence, de la faiblesse musculaire et de l'ataxie. Toutefois, les caractéristiques du comportement les plus sélectives qu'on a observées à faibles doses, chez les animaux de laboratoire, sont la suppression du comportement passif d'évitement et le maintien du conditionnement à l'évitement, ce qui empêche l'extinction du comportement actif d'évitement et un apport alimentaire accru. Le diazépam supprime de façon sélective les convulsions déclenchées par une injection sous-cutanée de métrazol, tandis que son action est moins efficace contre les convulsions maximales causées par l'électrochoc et relativement inefficace contre les convulsions minimales de l'électrochoc. Chez le chat, le diazépam diminue le tonus musculaire, à des doses inférieures à celles causant l'ataxie; à des doses plus élevées, il modifie les résultats au test du treillis incliné et inhibe la rigidité de décérébration de même que le réflexe spinal.

L'administration parentérale diminue l'amplitude des potentiels évoqués locaux enregistrés dans la formation réticulée mésencéphalique, la région septale, le complexe amygdalien et l'hippocampe, chez le chat et le singe. Elle déprime aussi chez le chat les réactions cardiovasculaires et intestinales à la stimulation de l'hypothalamus.

Le diazépam est relativement dépourvu d'effets autonomes et, à faibles doses, ne réduit pas de façon significative l'activité locomotrice ni l'excitation déclenchée par les amphétamines. Par contre, de fortes doses activent les enzymes hépatiques responsables de la biotransformation du médicament. Le diazépam présente également un risque de dépendance et peut provoquer des symptômes de sevrage; il jouit toutefois d'une grande marge de sécurité contre les intoxications.

Cinétique

Le véhicule de DIAZEMULS (diazépam - émulsion injectable) est identique à l'une des préparations lipidiques qu'on utilise pour l'alimentation parentérale (Intralipid). Le diamètre moyen de la particule lipidique, déterminé par une technique de sédimentation, est de 0,18 µm.

Les diamètres moyens des particules lipidiques d'Intralipid 10 % et 20 %, déterminés au cours de la même étude, étaient, respectivement, de 0,14 et de 0,21 μm .

La biodisponibilité de DIAZEMULS par voie i.m. et par voie i.v. est complète, d'après les ASC et les concentrations plasmatiques maximales relatives obtenues par ces deux voies d'administration, comparativement aux solutions de diazépam contenant du propylène glycol. Toutefois, les concentrations plasmatiques initiales de diazépam obtenues après administration i.m. et i.v. de l'émulsion sont inférieures à celles obtenues après administration des solutions.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La LD₅₀ est 283,3 mg/kg chez la souris

Toxicité subaiguë

Lors d'une étude d'une durée de 5 semaines, on a injecté, par voie intraveineuse, à 6 rats mâles et à 6 rats femelles 0,5 mL/kg de solution physiologique, d'un placebo de DIAZEMULS (le véhicule) et de DIAZEMULS, cette dernière solution équivalant à une dose de 2,5 mg/kg de diazépam. On n'a observé rien d'autre qu'une légère ataxie à la suite de l'administration.

Par ailleurs, au cours d'une autre étude d'une durée de cinq semaines, on a injecté à deux chiens, par voie intraveineuse, 0,1 mL/kg de DIAZEMULS (ce qui équivaut à 0,5 mg/kg de diazépam). Aucune anomalie n'a été constatée.

RÉFÉRENCES

1. Kronevi T, Ljungberg S. Sequelae following intra-arterially injected diazepam formulation. *Acta Pharm Suec* 1983; 20: 389-341.
2. von Dardel O, Mebins C, Mossberg T and Svensson B. Fat emulsion as a vehicle for Diazepam - A study of 9,492 patients. *Br J Anaesth* 1983; 55: 41-47.
3. Schou Olesen A and Hüttel MS. Local reactions to i.v. diazepam in three different formulations. *Br J Anaesth* 1980; 52: 609-611.
4. Karlen B. KabiVitrum, Stockholm, Sweden. Pharmacokinetics of diazepam in five healthy volunteers following intravenous administration of DIAZEMULS and Valium. KabiVitrum Scientific Report 1983-02-25.
5. Jeppsson R and Ljungberg S. Anticonvulsant activity in mice of diazepam in an emulsion formulation for intravenous administration. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 36: 312.
6. Crankshaw DP and Raper C. The effect of solvents on the potency of chlordiazepoxide, diazepam, medazepam and nitrazepam. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23: 313.
7. Jeppsson R and Schoefl G. The ultrastructure of lipid particles in emulsions prepared with various emulsifiers. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1974; 52: 697.
8. Jeppsson R and Schoefl G. Electron microscopic observations on cerebral and pulmonary blood vessels after the intravenous injection of artificial lipid emulsions containing barbituric acids. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1974; 52: 703.

9. Jeppsson R and Rossner S. The influence of emulsifying agents and of lipid emulsions from the blood stream of the rabbit. *Acta Pharmacol Toxicol* 1975; 37: 134.
10. Jeppsson R. Intravenous administration of lipophilic drugs in an emulsion formulation. *Academical dissertation at the Pharmaceutical Faculty of the University of Uppsala*. 1975.
11. Jeppsson RI, Groves MJ and Yalabik HS. The particle size distribution of emulsion containing diazepam for intravenous use. *J Clin Pharmacy* 1976; 1: 123.
12. Groves MJ and Yalabik HS. The behaviour of sub-micrometre particles in a centrifugal field. *Powder Technology* 1975; 12: 233.
13. Jeppsson R. Plasma levels of diazepam in the dog and the rabbit after two different injection formulations, emulsion and solution. *J Clin Pharmacy* 1976; 1: 181.
14. Jeppsson R. A pharmacokinetic comparison between Valium and four different emulsion formulations. *Internal report*. 1977.
15. Ljungberg S. Acute toxicity in mice for the diazepam emulsion (Project 4308) and some commercial preparations of diazepam. *Internal report*. 1975.
16. Ljungberg S. Sub-chronic toxicity in rats for the diazepam emulsion (Project 4308). *Internal report*. 1974.
17. Westling K. Toxicological study on two dogs of a diazepam emulsion for injection (Project 4308). *Internal report*. 1976.

18. Randall LO, Heise GA, Schallek W, Bagdon RE, Banziger R, Boris A, Moe RA and Abrams WB. Pharmacological and clinical studies on Valium a new psychotherapeutic agent of the benzodiazepine class. *Curr Ther Res* 1961; 3: 405-425.