

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INJECTION DE DIAZÉPAM SDZ Injection de Diazépam BP

**Solution pour injection, 5 mg/mL
sans agents de conservation**

Anxiolytique - Sédatif

Sandoz Canada Inc
145, rue Jules-Léger
Boucherville (QC) Canada
J4B 7K8

Date de Révision: 11 mai 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 154076



INJECTION DE DIAZÉPAM SDZ

5 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique – Sédatif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le diazépam est une drogue anxiolytique sédatrice utile au soulagement des manifestations de tension et d'anxiété chez les patients souffrant d'anxiété névrotique. Il possède des propriétés anticonvulsives et est également adjuvant pour certains états neurospastiques. Comme anticonvulsif, diazépam injectable joue un rôle important dans le contrôle du "status épilepticus".

Les taux sanguins maxima sont atteints très rapidement après l'administration intraveineuse, comparativement à une heure suivant l'administration orale, mais sont de la même ampleur. La demi-vie d'une simple dose est de 2 à 3 heures. Elle décline plus lentement par la suite, possiblement à cause de l'accumulation tissulaire. L'administration répétée augmente davantage les taux sanguins. Chez l'humain, les taux de diazépam sont comparables dans le sang maternel et le sang du cordon ombilical, ce qui suggère le transfert placentaire rapide de la drogue suite à son administration parentérale.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Injection de Diazépam SDZ est indiquée lorsqu'une action rapide du diazépam est désirable :

- Pour contrôler les crises convulsives prolongées "status épilepticus" non associées à des troubles neurologiques aigus.
- Pour soulager les symptômes aigus de sevrage alcoolique, y inclus le délirium tremens.
- Dans les états d'anxiété aiguë ou de tension ne résultant pas de troubles émotionnels psychotiques. Pour le soulagement des spasmes musculaires lors de paralysie cérébrale, athétose, et le rare "syndrome de l'homme figé".

CONTRE-INDICATIONS

Injection de Diazépam SDZ est contre-indiquée dans les cas de myasthénie grave, glaucome à angle fermé aigu, et dans les cas d'intolérance connue aux benzodiazépines. Il est aussi contre-indiqué chez les nourrissons.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Injection de Diazépam SDZ ne doit pas être administré aux patients en état de choc ou en coma et ne doit pas être ajouté aux solutions parentérales. Ne pas le diluer ni le mélanger à d'autres médicaments. De rares cas d'apnée ou d'arrêt cardiaque ont été signalés, à la suite de l'administration intraveineuse de diazépam, plus particulièrement chez les patients âgés ou gravement malades ainsi que chez ceux dont la réserve pulmonaire est amoindrie. La durée en est généralement brève. Des appareils de ressuscitation devraient être disponibles puisque l'obstruction linguale des voies respiratoires supérieures peut se produire, particulièrement chez les enfants et les personnes âgées, des précautions doivent être prises pour maintenir les voies respiratoires libres chez les patients recevant d'Injection de Diazépam SDZ .

Une injection trop rapide ou dans une veine de calibre trop petite comporte des risques de thrombophlébite. L'injection intraveineuse doit se pratiquer directement dans la lumière d'une grosse veine, telle que la veine antécubitale, et la solution doit être administrée lentement, c'est-à-dire 1 mL (5 mg) par minute. Ne pas mélanger ou diluer Injection de Diazépam SDZ avec d'autres solutions ou médicaments.

On doit prendre grand soin d'éviter l'injection intra-artérielle à cause des dangers de nécrose qu'elle comporte.

Patients âgés : Les malades âgés, souffrant d'une affection débilante ou de syndrome organique cérébral sont sujets à la dépression du système nerveux central, même après de petites doses de diazépam. Chez ces patients, Injection de Diazépam SDZ doit être administré avec précaution et à plus faible dose pour éviter de l'ataxie, de la sédation ou d'autres effets secondaires.

Troubles émotionnels : Injection de Diazépam SDZ n'est pas destiné au traitement des patients psychotiques ou fortement déprimés. Des précautions s'imposent chez les patients fortement déprimés ou lorsqu'on soupçonne une dépression imminente, en particulier s'il y a risque de suicide. Prendre les mesures de protection nécessaires.

Étant donné la possibilité d'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les patients psychotiques, l'administration de cette drogue est déconseillée chez les patients ambulants chez qui l'on soupçonne des tendances psychotiques.

Status epilepticus : Injection de Diazépam SDZ n'est pas recommandé comme substitut à la médication standard utilisée pour le contrôle chronique de l'épilepsie. Le plus tôt possible, après l'interruption du status épilepticus, la thérapie anticonvulsivante appropriée doit être débutée ou reprise. Bien que Injection de Diazépam SDZ est utilisé pour contrôler le status épilepticus, il peut occasionnellement réduire ou aggraver les crises des patients souffrant de troubles convulsifs.

Grossesse : On ne doit pas faire usage d'Injection de Diazépam SDZ au cours du premier trimestre

de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. L'innocuité et l'efficacité du diazépam en obstétrique n'ont pas encore été établies.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité du diazépam n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

Effets de potentialisation : L'administration concomitante d'Injection de Diazépam SDZ avec d'autres psychotropes (phénothiazines, barbituriques, inhibiteur de la MAO et d'autres antidépresseurs) doit être faite avec prudence, car l'activité pharmacologique de ces drogues peut potentialiser l'effet du diazépam.

On doit aviser les patients de s'abstenir de prendre des boissons alcoolisées pendant la durée d'un traitement avec Injection de Diazépam SDZ .

On doit informer les patients de s'abstenir de prendre des médicaments déprimant le système nerveux central durant le traitement à Injection de Diazépam SDZ à cause de la possibilité d'effets de potentialisation et de l'apparition d'effets secondaires.

Accoutumance : Un arrêt brusque de diazépam à fortes doses pendant une période prolongée peut précipiter des symptômes de sevrage. Dans ce cas réduire la posologie graduellement. Il convient d'administrer Injection de Diazépam SDZ avec prudence lorsqu'il est nécessaire aux patients sujets à l'accoutumance ou enclins aux abus.

Interaction dans les déterminations de la phosphokinase de créatine sérique : De façon similaire à d'autres préparations pour administration intramusculaire, l'administration intramusculaire du diazépam (mais pas l'administration par voie orale ou intraveineuse) peut produire une élévation de l'activité de la phosphokinase de créatine sérique. L'effet maximum se manifeste ordinairement entre 12 et 24 heures après l'injection intramusculaire. On doit tenir compte de ce fait dans le diagnostic différentiel d'infarctus du myocarde.

En général : Suite à l'administration parentérale d'Injection de Diazépam SDZ, on doit attendre une ou deux heures ou jusqu'à réapparition complète de la vigilance, avant de permettre aux patients de se lever.

Les patients recevant d'Injection de Diazépam SDZ devraient être avertis d'être prudents dans une situation nécessitant une parfaite acuité mentale ou des réflexes rapides.

Les précautions habituelles s'imposent chez les patients dont les fonctions hépatiques et rénales sont diminuées. Lorsque Injection de Diazépam SDZ est administré pendant de longues périodes, faire périodiquement un hémogramme et un examen de la fonction hépatique.

Injection de Diazépam SDZ ne doit pas être administré aux patients en état de choc ou de coma et ne doit pas être ajouté aux solutions parentérales. Ne pas le diluer ni le mélanger à d'autres médicaments.

EFFETS INDESIRABLES

La somnolence et l'ataxie sont les effets secondaires les plus courants.

Ont également été signalés à l'occasion : fatigue, étourdissements, nausées, vision brouillée, diplopie, vertige, céphalée, élocution pâteuse, tremblements, hypoactivité, dysarthrie, euphorie, mémoire défaillante, confusion, dépression, incontinence ou rétention urinaire, constipation, rash, dermatite exfoliante généralisée, tachycardie, rougeurs, hématurie, altérations de la libido, douleurs au point d'injection, phlébite lors de l'administration intraveineuse.

On a rarement signalé cependant des effets sérieux tels que : leucopénie, jaunisse, hypersensibilité et réactions paradoxales. La dépression circulatoire ou respiratoire peut survenir lors d'une administration intraveineuse trop rapide d'injection de diazépam.

Parmi les réactions paradoxales on a signalé : surexcitation, anxiété, excitation, hallucinations, spasticité musculaire accrue, insomnie, rage, troubles de sommeil et stimulation. Leur apparition commande l'arrêt du traitement.

Les modifications minimales de l'EEG peuvent se produire chez les patients traités à l'injection de diazépam. Les modifications consistent en une amplitude de faible à modérée de l'activité rapide, 20 à 30 cycles/seconde et n'ont pas, à notre connaissance, de significations connues.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- **En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
 - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
 - **par la poste au:**
 - Programme Canada Vigilance**
 - Santé Canada**
 - Indice postal 0701E**
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE

Les principaux symptômes de surdosage sont : la somnolence, l'hypersédation et l'ataxie. Lorsque les effets du surdosage commencent à se dissiper, le patient est souvent agité et surexcité. Les manifestations extrêmes du surdosage sont : somnolence, confusion, réflexe pratiquement aboli et coma. Les effets sur la respiration, le pouls et la tension artérielle sont négligeables à moins que le surdosage soit extrême.

On ne connaît pas d'antidote spécifique au diazépam. Si nécessaire, un stimulant du système nerveux central tel la caféine ou le méthylphénidate peuvent être utilisés avec précaution. Les mesures de soutien doivent être appliquées tel qu'indiqué : maintenir les voies respiratoires dégagées, pour les cas d'hypotension, bitartrate de lévartérol ou bitartrate de métaraminol. La dialyse semble peu utile.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injection de Diazépam SDZ s'administre sans diluant, tant par la voie intramusculaire que par la

voie intraveineuse.

Recourir de préférence à la voie intramusculaire chaque fois que l'indication et l'urgence du cas le permettent. Bien que la posologie doit être individualisée pour le maximum d'effets bénéfiques, comme règle générale la dose moyenne par voie intraveineuse et intramusculaire est :

	POSOLOGIE USUELLE
1. Status épilepticus et convulsions graves récurrentes et prolongées.	5 à 10 mg IV (voie d'administration préférée) ou intramusculaire initialement. Répéter après 2 à 4 heures, si nécessaire.
2. Sevrage alcoolique aigu : pour le soulagement des symptômes, y compris le délirium tremens.	10 mg IM ou IV comme dose d'attaque suivi de 5 à 10 mg dans les 3 à 4 heures, si nécessaire.
3. Anxiété grave ou état de tension reliés à des situations stressantes ou des troubles émotifs non psychotiques.	2 à 10 mg IM ou IV. Répéter dans les 3 à 4 heures, si nécessaire.
4. Pour le soulagement des spasmes musculaires accompagnant la paralysie cérébrale, l'athétose, les rares cas de "syndrome de l'homme figé", comme médicament d'appoint dans les cas de tétanos.	Dose d'attaque 5 à 10 mg IM ou IV suivi de 5 à 10 mg dans les 3 à 4 heures, si nécessaire. Dans les cas de tétanos des dosages plus élevés peuvent être requis.
Personnes âgées souffrant d'affections débilantes : (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	2 à 5 mg IM ou IV.

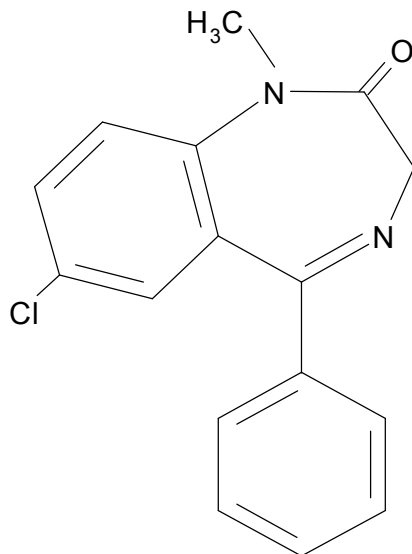
Intramusculaire : Injection de Diazépam SDZ doit être administré profondément.

Intraveineux : Injection de Diazépam SDZ doit être administré lentement, c'est-à-dire 5 mg (1 mL) par minute.

Dans les cas aigus l'injection peut être répétée après une heure bien qu'un intervalle de 3 à 4 heures soit généralement suffisant. En règle générale, ne pas dépasser 30 mg par période de 8 heures.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Le diazépam est une benzodiazépine avec le nom chimique de 7-chloro-1, 3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one dont la structure est illustrée ci-dessous :



Diazepam

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL contient diazépam 5 mg, propylène glycol 550 mg, éthanol 96% 250 mg, hydroxyde de sodium pour ajustement du pH et eau pour injection. Sans agent de conservation.

Injection de Diazépam SDZ 5 mg/mL est disponible en ampoules de 2 mL, boîtes de 10.

Conserver entre 15 et 30°C. Protéger de la lumière.

Comme c'est le cas pour tous les médicaments à administration parentérale, les préparations pour injection intraveineuse doivent, avant d'être administrées, faire l'objet d'une inspection visuelle pour vérifier la limpidité et détecter la présence de particules, de précipités et de fuites éventuels, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le diazépam est une benzodiazépine qui possède des propriétés dépressives du SNC et une courbe de réponse à pente plus faible que les médicaments sédatifs et hypnotiques. Chez les animaux de laboratoires, il a été démontré que des doses variables de diazépam produisaient des effets

appriivoisants, désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsifs, myorésolutifs, ataxiques et hypnotiques.

Comme dans le cas des médicaments sédatifs et hypnotiques, et à des doses occasionnant une faible sédation, le diazépam diminue légèrement l'éveil du comportement, augmente la réponse aux stimuli extérieurs, supprime le comportement d'évitement passif et augmente le comportement d'approche, alors qu'à des doses légèrement plus élevées, le médicament accroît les erreurs dans l'accomplissement d'épreuves diverses et peut causer la somnolence, la faiblesse musculaire et l'ataxie. En ce qui concerne les phénomènes sélectifs du comportement chez les animaux de laboratoire, on observe, à faible dose, la suppression du comportement d'évitement passif et du conditionnement d'évitement ("trace avoidance conditioning") ainsi que le blocage de l'abolition du comportement d'évitement actif et augmente l'ingestion de nourriture.

Le diazépam supprime de façon sélective les convulsions induites par le métrazol sous-cutané, mais est moins efficace vis-à-vis des convulsions dues aux électrochocs effectués à doses maximales et relativement inefficace vis-à-vis des convulsions dues aux électrochocs effectués à doses minimales. Chez le chat, le produit diminue la tonicité à des doses sub-ataxiques et se révèle actif lors du test de la grille inclinée, alors qu'à des doses plus élevées, il bloque la rigidité de décérébration et les réflexes spinaux.

L'administration parentérale diminue l'amplitude de potentiels suscités localement et enregistrés à partir de la formation réticulaire mésencéphalique, la région septale, le noyau amygdalien et l'hippocampe chez le chat et le singe. Le diazépam diminue également les réponses cardiovasculaires et intestinales après stimulation de l'hypothalamus chez le chat.

Le diazépam est relativement dépourvu d'effets sur le système nerveux autonome et ne diminue pas de manière significative l'activité locomotrice à faibles doses de même qu'il ne diminue pas l'excitation due aux amphétamines. À doses élevées, le produit induit les enzymes du foie métabolisant les produits pharmaceutiques. Le diazépam peut mener à l'accoutumance et provoquer des symptômes de sevrage, mais possède une large marge de sécurité quant à l'intoxication.

L'étude du métabolisme chez l'animal et l'homme a démontré que le diazépam oral est absorbé rapidement au niveau du tractus gastro-intestinal. Les taux sanguins maxima apparaissent de 1 à 2 heures suite à l'administration. La demi-vie d'une simple dose est de 6 à 8 heures. Elle décline plus lentement possiblement à cause de l'accumulation tissulaire.

Des taux sériques maxima sont atteints en 15 minutes suivant l'administration intraveineuse et sont de même ordre de grandeur suite à l'administration par voie orale. La demi-vie est d'environ 2 à 3 heures.

La distribution et le sort du diazépam marqué au tritium chez l'homme a démontré que cette drogue possède une reprise tissulaire rapide et importante. Bien que la radio-activité dans le sang semble attribuable à la drogue intacte, il a été démontré que le diazépam est excrété exclusivement sous forme de métabolites. Les deux principaux métabolites sont le dérivé glucuronide de l'oxazépam et le N-Desméthyl diazépam.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	DE ₅₀ (mg/kg)	
	Souris	Rat
Intraveineuse	24,9	51,8
Intramusculaire	66,0	> 50
Orale	1050	1050

Toxicité subaiguë

Le diazépam a été administré per os à des rats mâles et femelles à des doses de 20, 80, 320 mg/kg de poids corporel, pour une période de 12 semaines.

L'évaluation des paramètres hématologiques et biochimiques de même que l'analyse des urines ont été effectuées après 5 et 12 semaines de traitement respectif.

Après 12 semaines de traitement, les animaux ont été sacrifiés et les tissus soumis à un examen histopathologique. Les résultats obtenus avec le diazépam sont comparables à ceux obtenus avec d'autres préparations de diazépam.

On a observé une augmentation du volume du foie de même qu'une dégénération hépatique suite à l'administration de benzodiazépines.

Irritation locale

Le diazépam a été administré à des lapins à raison de 0,1 mL deux fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Les injections ont été administrées dans la veine marginale d'une oreille, l'autre oreille servant de contrôle. Les réactions locales telles que, élévation de température, oedème et érythème qui ont été observées furent transitoires et sont disparues complètement en deçà de 7 jours de la dernière injection de diazépam .

RÉFÉRENCES

1. De Silva JAF, Koechlin BA, Bader G. Blood level distribution patterns of diazepam and its major metabolite in man. *J Pharm Sci*, 1966; 55:692-702.
2. De Silva JAF, D'Arconte L, Kaplan J. The determination of blood levels and the placental transfer of diazepam in humans. *Curr Ther Res*, 1964; 6:2.
3. Greenblatt DJ, Shader RI. Drug therapy: Benzodiazepines (Part I). *N Engl J Med*, 1974; 291:1011-1015.
4. Greenblatt DJ, Shader RI. Drug therapy: Benzodiazepines (Part II). *N Engl J Med*, 1974; 291:1239-1243.
5. Greenblatt DJ, Shader RI. *Benzodiazepines in clinical practice*. Raven Press, New York, 1974.
6. Greenblatt DJ, Greenblatt M. Which drug for alcohol withdrawal? *J Clin Pharmacol*, 1972; 12:429-431.
7. Nicol CF. Status epilepticus. *JAMA*, 1975; 234:419-420.
8. Nicol CF, Tutton JC, Smith BH. Parenteral diazepam in status epilepticus. *Neurology*, 1969; 19:332-343.
9. Cook JB, Nathan PW. On the site of action of diazepam in spasticity in man. *J Neurol Sci*, 1967; 5:33-37.
10. Garatini S, Mussini E, Randall LO. *The benzodiazepines*. Raven Press, New York, 1973.
11. Schallek W, et al. Effects of benzodiazepines on the central nervous system of the cat. *Arch Int Pharmacodyn*, 1964; 149:3-4.
12. Randall LO, Sheckel CL, Banziger RF. Pharmacology of the metabolites of chlordiazepoxide and diazepam. *Curr Ther Res*, 1965; 7:590-606.