

MONOGRAPHIE

DIAZÉPAM AUTO-INJECTABLE, USP

5 mg/mL (2 mL/injecteur)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique-sédatif

Meridian Medical Technologies, Inc.
2555 Hermelin Drive
St. Louis, Missouri 63144
USA
Distribué par :
King Pharma Canada Ltd.
Kanata, Ontario K2K 1X5
Contrôle n° 110954

Date de préparation :

Le 18 janvier 2007

MONOGRAPHIE

DIAZÉPAM AUTO-INJECTABLE, USP

5 mg/mL (2 mL/injecteur)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique-sédatif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le diazépam est un médicament anxiolytique-sédatif utile pour soulager les symptômes d'anxiété et de tension. Il sert aussi de traitement d'appoint pour soulager certaines conditions neurospastiques et dans certains cas, son action anticonvulsivante a été jugée utile pour contrôler l'état épileptique.

Le diazépam auto-injectable est une solution stérile empaquetée dans un appareil qui livre la totalité de son contenu de 2 mL, renfermant 10 mg de diazépam, automatiquement sur activation.

Pharmacocinétique

Absorption : La concentration maximale du médicament dans le sang après administration intraveineuse de diazépam est atteinte après 15 minutes comparativement à une concentration comparable 1 heure après une seule dose orale équivalente.

Distribution : Le diazépam et ses métabolites ont une forte affinité aux protéines plasmatiques (diazépam 98 %). Le volume de distribution à l'état d'équilibre est de 0,8 à 1,0 L/kg. Chez les humains, des concentrations sanguines équivalentes de diazépam ont été obtenues dans le sang maternel et le sang ombilical, ce qui indique un transfert placentaire rapide du médicament.

Métabolisme : Le diazépam est métabolisé principalement dans les métabolites pharmacologiquement actifs comme N-desméthyldiazépam, témazépam et oxazépam.

Élimination : La demi-vie active est de 2 à 3 heures avec un déclin plus lent par la suite (demi-vie jusqu'à 48 heures). Les doses répétées augmentent encore plus la concentration sanguine. La demi-vie du métabolite actif N-desméthyldiazépam peut atteindre 100 heures. Le diazépam et ses métabolites sont

excrétés principalement dans l'urine, surtout sous leurs formes conjuguées. La clairance du diazépam est de 20 à 30 mL/min.

Pharmacocinétique dans des situations cliniques spéciales : La demi-vie d'élimination peut être prolongée chez les nouveau-nés, les personnes âgées et les patients atteints d'une maladie hépatique. En cas d'insuffisance rénale, la demi-vie du diazépam demeure inchangée.

Pharmacocinétique (auto-injecteur) :

Une étude menée sur 24 patients mâles pour comparer l'injection *intramusculaire* (i.m.) de 10 mg de diazépam dans la cuisse mi-antérieure/latérale par auto-injecteur à l'injection i.m. de 10 mg par une seringue (opérée manuellement) a démontré que le pourcentage de disponibilité moyen du médicament à partir de l'auto-injecteur correspond à 100 % de la dose obtenue par une seringue.

La valeur C_{max} moyenne de l'auto-injecteur était de 314 ng/mL et 48,6 ng/mL pour le diazépam et le N-desméthyldiazépam, respectivement; la seringue a produit des valeurs correspondantes de 287 ng/mL et 47,2 ng/mL pour le diazépam et le N-desméthyldiazépam, respectivement. Les valeurs T_{max} correspondantes étaient de 1,47 heure et 61,0 heures pour l'auto-injecteur de diazépam et de desméthyldiazépam, tandis que la seringue donnait des valeurs de 1,31 heure et 54,5 heures pour le diazépam et le N-desméthyldiazépam, respectivement.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le diazépam est indiqué pour le traitement symptomatique de de l'anxiété de légère à modérée dans les états dominés par la tension, l'excitation, l'agitation, la peur ou l'agressivité notamment dans les cas de : psychonévrose, réactions anxieuses sous conditions de stress ou états anxieux avec expression somatique.

Le diazépam est indiqué par voie parentérale lorsqu'une réponse rapide est désirée et il a démontré son utilité : en état aigu d'anxiété ou de tension causé par un stress ou des troubles émotionnels non psychotiques; pour alléger les symptômes aigus du sevrage de l'alcool, y compris le delirium tremens; comme traitement d'appoint pour soulager les états d'anxiété qui peuvent précéder les interventions chirurgicales mineures ou avant une œsophagoscopie ou une gastroscopie (lorsqu'on l'utilise dans des conditions où des méthodes de réanimation sont disponibles); pour contrôler les crises épileptiques prolongées (état de mal épileptique) y compris les crises récurrentes graves; pour soulager les spasmes musculaires de la paralysie cérébrale, l'athétose, le syndrome rare de l'homme rigide et comme traitement d'appoint contre le tétanos; comme prémédication pour soulager les états d'anxiété qui précèdent les interventions chirurgicales.

CONTRE-INDICATIONS

L'ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE DE DIAZÉPAM AVEC L'AUTO-INJECTEUR EST CONTRE-INDIQUÉE.

Le diazépam auto-injectable est contre-indiqué en cas de myasthénie grave, chez les bébés, les enfants, les personnes âgées, les patients affaiblis ou les patients hypersensibles au diazépam ou à d'autres médicaments de la classe benzodiazépine. L'utilisation de diazépam n'est pas recommandée chez les

patients atteints d'un glaucome grave par fermeture de l'angle à moins que ces patients ne reçoivent la thérapie appropriée.

AVERTISSEMENTS

Le diazépam auto-injectable doit être administré uniquement par voie intramusculaire (i.m.).

Des précautions extrêmes doivent être prises pendant l'administration de diazépam aux patients très malades ou dont la réponse pulmonaire est limitée parce qu'une apnée ou un arrêt cardiaque pourrait survenir. L'utilisation concomitante de barbituriques, d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) aggrave la dépression et le risque d'apnée. Des installations de réanimation doivent être facilement accessibles.

PRÉCAUTIONS

Risques professionnels : Les patients qui reçoivent du diazépam doivent être avisés de prendre des précautions lorsque la vigilance ou la coordination physique est requise, par exemple pendant l'opération d'appareils dangereux.

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec des précautions extrêmes chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues.

Insuffisance respiratoire chronique : Une dose plus faible est recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Les précautions d'usage doivent être prises chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est compromise. Si le diazépam est administré pendant des périodes prolongées, il peut être judicieux d'effectuer régulièrement des numérations globulaires ou des tests de la fonction hépatique.

Réactions psychiatriques et paradoxales : Les réactions paradoxales, comme la fièvre, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, la rage, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses, le comportement inapproprié et d'autres effets comportementaux indésirables peuvent survenir pendant l'utilisation de benzodiazépines. Dans ces cas, l'utilisation du médicament doit être interrompue.

Troubles affectifs : Le diazépam n'est pas recommandé pour traiter les patients psychotiques ou gravement déprimés. Des précautions doivent être prises chez les patients gravement déprimés ou qui présentent tout signe de dépression imminente, particulièrement si des tendances suicidaires peuvent être présentes, auquel cas des mesures de protection peuvent être requises.

Étant donné que l'excitation et d'autres réactions paradoxales peuvent résulter de l'utilisation du médicament chez les patients psychotiques, il ne doit pas être utilisé chez les patients ambulatoires soupçonnés de tendances psychotiques.

Grossesse : L'innocuité du diazépam chez les patientes enceintes n'a pas été démontrée. Un risque accru d'anomalies génétiques associées à l'utilisation de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse a été suggéré. Le diazépam ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf s'il est absolument nécessaire.

L'administration continue de benzodiazépines pendant la grossesse peut causer l'hypotension, une fonction respiratoire réduite et l'hypothermie chez le nouveau-né. Des symptômes de sevrage chez les nouveau-nés ont été occasionnellement rapportés pour cette classe de médicaments. Des précautions spéciales doivent être prises lorsque le diazépam est utilisé pendant le travail et l'accouchement, car des doses uniques élevées peuvent causer des irrégularités dans la fréquence cardiaque fœtale, l'hypotonie, une succion faible, l'hypothermie et une dépression respiratoire modérée chez le nouveau-né. Chez les nouveau-nés, il faut se rappeler que le système enzymatique qui métabolise le médicament n'est pas encore complètement développé (surtout chez les prématurés).

Lactation : Puisque le diazépam passe dans le lait maternel, le diazépam ne doit pas être administré aux mères qui allaitent.

Obstétrique : L'innocuité et l'efficacité en obstétrique n'a pas encore été établie.

Avant une bronchoscopie ou une laryngoscopie : Puisque les données sont insuffisantes pour établir l'innocuité du diazépam avant une bronchoscopie ou une laryngoscopie, son usage n'est pas recommandé.

Avant une gastroscopie, une œsophagoscopie ou une intervention chirurgicale : Le diazépam doit seulement être utilisé dans les conditions où des précautions sont prises en cas de dépression circulatoire ou respiratoire. L'utilisation concomitante de narcotiques et de barbituriques avec le diazépam peut produire une synergie d'effets et, lorsque ces combinaisons sont utilisées, une réduction appropriée du dosage est requise.

État de mal épileptique : Le diazépam n'est pas recommandé comme substitut de médicament anticonvulsif standard pour le contrôle à long terme de l'épilepsie. Une thérapie anticonvulsive appropriée doit être instituée ou continuée, au besoin, dès que possible après l'interruption de l'état épileptique. Bien que le diazépam soit utilisé pour contrôler l'état épileptique, le diazépam peut occasionnellement provoquer ou aggraver les crises chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs.

Dépendance au médicament : L'arrêt brusque de doses élevées de diazépam après des périodes prolongées peut précipiter les symptômes de sevrage aigus et, dans certains cas, le médicament doit être arrêté graduellement. Des précautions doivent être prises lorsqu'il est nécessaire d'administrer du diazépam à un individu susceptible de devenir dépendant.

Interactions médicamenteuses : Une attention particulière doit être portée si le diazépam doit être associé à d'autres médicaments à action centrale, comme les antipsychotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, somnifères, antiépileptiques, analgésiques narcotiques, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs parce que l'action pharmacologique de ces agents peut potentialiser ou être potentialisé par l'action du diazépam.

Les patients doivent être avisés de s'abstenir de consommer de l'alcool pendant le traitement au diazépam.

Étant donné les effets indésirables potentiels et la possibilité d'effets synergiques, les patients doivent être avisés de s'abstenir de prendre des médicaments déprimeurs du SNC pendant le traitement au diazépam.

Il existe une interaction pertinente potentielle entre le diazépam et les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (particulièrement le cytochrome P450 III A). Les données indiquent que ces composés influencent la pharmacocinétique du diazépam et qu'ils peuvent mener à une sédation accrue

et prolongée. À l'heure actuelle, il est connu que cette réaction survient avec la cimétidine, le kétoconazole, la fluvoxamine, la fluoxétine et l'oméprazole. Il a aussi été rapporté que l'élimination métabolique de la phénytoïne est affectée par le diazépam.

Interférence avec la détermination de taux sériques de créatine phosphokinase : Comme c'est le cas pour d'autres formes de dosage i.m., l'administration i.m. de diazépam (et non pas orale ou intraveineuse) peut entraîner une hausse de l'activité sérique de la créatine phosphokinase. Un taux maximal est habituellement observé entre 12 et 24 heures après l'injection intramusculaire. Il faut tenir compte de ces lectures élevées en cas de diagnostic différentiel d'infarctus du myocarde.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont la somnolence, la fatigue, la faiblesse musculaire et l'ataxie; ils sont habituellement associés au dosage. Ces phénomènes surviennent principalement au début de la thérapie et ils disparaissent habituellement avec une administration prolongée.

D'autres réactions notées moins fréquemment incluent les étourdissements, la nausée, la vision trouble, la diplopie, le vertige, les maux de tête, les troubles de l'élocution, les tremblements, l'hypoactivité, la dysarthrie, l'euphorie, les pertes de mémoire, la confusion, l'engourdissement des émotions, une vigilance réduite, l'amnésie antérograde, la dépression, l'incontinence ou la rétention urinaire, la constipation, les troubles gastro-intestinaux, les irruptions cutanées, la dermatite exfoliative généralisée, l'hypotension, la tachycardie, les variations dans le pouls, les suées, l'hématurie, les changements dans la libido, la sécheresse en bouche ou l'hypersalivation, la douleur au point d'injection et la phlébite après l'administration intraveineuse.

Les réactions indésirables plus graves occasionnellement rapportées sont la leucopénie, la jaunisse, l'hypersensibilité et les réactions paradoxales. La dépression circulatoire et respiratoire peut suivre l'administration i.v. rapide.

Dans de très rares cas, on a noté une élévation des transaminases et de la phosphatase alcaline et des cas d'arrêt cardiaque.

Des réactions paradoxales comme les états d'hyperexcitation, l'anxiété, l'excitation, les hallucinations, la spasticité musculaire accrue, l'insomnie, la rage, les troubles du sommeil et la stimulation ont été rapportés : dans ces cas, le médicament doit être arrêté.

Des changements mineurs dans les schémas EEG ont été observés chez les patients traités au diazépam. Ces changements se composaient d'une activité rapide à tension faible ou moyenne, à raison de 20 à 30 cycles/seconde, et ils n'ont aucune signification connue.

Chez les animaux, l'administration i.m. a produit une irritation localisée des tissus au site d'injection. Un effet hémolytique léger a été observé dans des essais *in vitro* et *in vivo* chez les chiens.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DES SURDOSES

Les principaux symptômes d'une surdose sont la somnolence, la sursédation et l'ataxie suivies d'une surstimulation pendant la dissipation de la surdose. Au besoin, un stimulant du système nerveux central

comme la caféine ou un méthylphénidate peut être administré avec précautions. Des mesures de support doivent être instituées tel qu'indiqué : il faut maintenir une respiration adéquate, du lévartérol ou du métaraminol pour l'hypotension. La dialyse semble avoir peu de valeur. Les effets d'une surdose peuvent être contrôlés par flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines. Des précautions doivent être prises pendant l'utilisation du flumazénil chez les épileptiques traités par benzodiazépines.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

La voie i.m. doit être privilégiée chaque fois que l'indication et l'urgence de la situation clinique le permettent. La voie i.m. est aussi indiquée lorsque le diazépam est utilisé comme prémédication pour soulager l'anxiété avant les interventions chirurgicales (habituellement de 30 à 45 minutes avant l'intervention).

Bien que la dose doive être individualisée pour un effet bénéfique maximal, les gammes posologiques habituelles pour la voie i.m. sont indiquées ci-dessous :

Mise en garde : Étant donné que l'auto-injecteur livre automatiquement une dose fixe de 10 mg de diazépam, il ne peut pas être utilisé dans les situations qui requièrent des doses plus faibles ou une augmentation graduelle de la dose de diazépam.

Anxiété ou tension aiguë associée aux conditions de stress ou aux troubles affectifs non psychotiques : 2 à 10 mg i.m. Répéter après 3 à 4 heures au besoin.

Sevrage alcoolique aigu : Pour soulager les symptômes de sevrage alcoolique aigu y compris le delirium tremens : 10 mg i.m. initialement, puis 5 à 10 mg après 3 à 4 heures, au besoin.

Médication avant les interventions chirurgicales : Pour soulager les états anxieux (si l'atropine, la scopolamine ou une autre prémédication est désirée, elle doit être administrée dans des seringues distinctes) : 10 mg i.m. (voie privilégiée), 1 à 2 heures avant la chirurgie.

Interventions chirurgicales mineures y compris l'œsophagoscopie et la gastroscopie : Comme traitement d'appoint pour soulager les états anxieux qui peuvent se manifester avant ces interventions : 5 à 10 mg i.m. environ 30 minutes avant les interventions.

Pour soulager les spasmes musculaires de la paralysie cérébrale, l'athétose, le syndrome rare de l'homme rigide et comme traitement d'appoint contre le tétanos : 5 à 10 mg i.m. initialement; puis 5 à 10 mg après 3 à 4 heures, au besoin. Pour le tétanos, des doses plus élevées peuvent être requises.

État de mal épileptique y compris les crises graves récurrentes : Pour contrôler les crises prolongées : 10 mg i.m. initialement. Répéter après 2 à 4 heures au besoin.

Le diazépam auto-injectable doit être injecté profondément dans le muscle, préférablement au milieu de l'extérieur de la cuisse. Dans des conditions graves, l'injection peut être répétée après 1 heure, bien qu'un intervalle de 3 à 4 heures soit habituellement satisfaisant. Il ne faut généralement pas administrer plus de 30 mg par période de 8 heures.

Le diazépam auto-injectable doit être administré comme suit :

1. Enlever le capuchon de sûreté gris en tirant

2. Placer l'extrémité noire sur le milieu de l'extérieur de la cuisse

3. Injecter en pressant l'injecteur fermement contre la cuisse. Retirer après 10 secondes.

Tout médecin qui prescrit le diazépam auto-injectable doit prendre les mesures appropriées pour s'assurer que le patient comprend les indications et le mode d'emploi de l'appareil. Le médecin doit passer en revue en détails avec le patient le mode d'emploi de l'auto-injecteur.

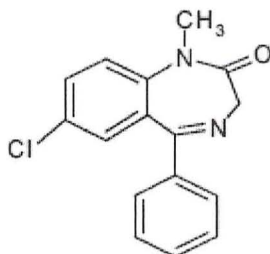
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom commun : Diazépam (un dérivé de la benzodiazépine)

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

Formule moléculaire :



Poids moléculaire : 284,74

Description : Poudre cristalline de blanche à pratiquement blanche, inodore, insoluble dans l'eau.

Composition : Chaque mL contient : 5 mg de diazépam combiné à 40 % de propylène glycol, 10 % d'alcool éthylique, 5 % de benzoate de sodium et d'acide benzoïque comme tampons et 1,5 % d'alcool benzylique comme agent de conservation

Stabilité et recommandations d'entreposage : Ranger entre 15 °C et 30 °C

DISPONIBILITÉ DES FORMES DE DOSAGE

Le diazépam auto-injectable est préparé en ampoules individuelles jetables de 10 mg/2 mL (5 mg/mL)

PHARMACOLOGIE

Le diazépam est une benzodiazépine avec propriétés de dépression du système nerveux central et une pente de réponse au dosage plus plate que les médicaments sédatifs-hypnotiques. Chez les animaux de laboratoire, elle produit, à différentes doses, des effets calmants, désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsifs, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

Comme pour les médicaments sédatifs-hypnotiques, aux dosages qui produisent seulement une sédation légère, il réduit légèrement la stimulation des comportements, augmente la réponse aux stimuli environnementaux, inhibe le comportement d'évitement passif et augmente le comportement d'approche tandis qu'à des doses légèrement plus élevées, il semble accroître les erreurs pendant l'exécution des tâches et peut causer la somnolence, une faiblesse musculaire et l'ataxie. Les propriétés comportementales les plus sélectives observées chez les animaux de laboratoire à doses faibles sont la suppression du comportement d'évitement passif et le conditionnement d'évitement, le blocage de l'extinction du comportement d'évitement actif et l'augmentation de la consommation alimentaire.

Le diazépam supprime sélectivement les convulsions par métrazol sous-cutané, mais il est moins efficace contre les convulsions par électrochoc maximal et relativement inefficace contre les convulsions par électrochoc minimal. Il réduit le tonus musculaire des chats à des doses sous-ataxiques et il est actif dans le test de masquage d'inclinaison et dans le blocage de la rigidité décérébrée et le réflexe spinal chez les chats à doses plus élevées.

L'administration parentérale décroît l'amplitude des potentiels évoqués locaux enregistrés dans la formation réticulée mésencéphale, la région septale, le complexe amygdaloïde et l'hippocampe chez le chat et le singe. Elle déprime aussi les réponses cardiovasculaires et intestinales aux stimulations de l'hypothalamus chez le chat.

Le diazépam est relativement exempt d'effets autonomiques et il ne réduit pas de manière significative l'activité locomotrice à faibles doses ni ne déprime l'excitation par amphétamines. À des doses élevées, il active les enzymes qui métabolisent le médicament dans le foie. Le diazépam possède également un potentiel de dépendance et il peut produire des symptômes de sevrage, mais il présente une vaste marge de sécurité contre l'empoisonnement.

Sous forme parentérale, les concentrations sanguines maximales sont atteintes dans les quinze minutes qui suivent l'administration intraveineuse et elles sont équivalentes après l'administration orale. La demi-vie respective est environ de 2 à 3 heures.

La distribution et le devenir du diazépam étiqueté au tritium chez l'homme a indiqué que le médicament présente une absorption rapide et extensive dans les tissus. Bien que la radioactivité dans le sang semble correspondre principalement au médicament intact, le diazépam est excrété exclusivement sous forme de ses métabolites. Les deux principaux métabolites sont l'oxazépam glucuronide et le diazépam N-déméthylé.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicité aiguë chez les souris ont révélé les résultats suivants :

- 1) oral LD₅₀ - 720 mg/kg
- 2) I.V. LD₅₀ ->100mg/kg

Dans une étude de toxicité chronique de quarante-deux semaines menée sur les rats, le diazépam administré en doses jusqu'à 240 mg/kg, aucune anomalie n'a été observée sur la croissance normale, la consommation alimentaire, la numération globulaire, et les indicateurs grossiers et microscopiques.

Des études de reproduction ont été effectuées sur les rats avec le diazépam en doses orales de 1, 10, 80 et 100 mg/kg. Aux doses plus faibles, la survie de la progéniture se trouvait dans les limites normales. D'autres études effectuées sur les rats à des doses orales jusqu'à 80 mg/kg/jour n'ont pas confirmé d'effet tératologique sur la progéniture. À une dose de 100 mg/kg, une baisse a été notée dans le nombre de grossesses et le taux de survie de la progéniture et plusieurs nouveau-nés présentaient des anomalies squelettiques ou autres.

RÉFÉRENCES

1. Ashton H. Royal Victoria Infirmary, England. *Drugs* 1994; 48(1): 25-40
2. Lorish TR, Thorsteinsson G, Howard FM. Stiff-man syndrome updated *Mayo Clinic Proceedings* 1989;64:629-636