

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{T/C}**DIAZÉPAM POUR INJECTION USP**
5 mg/mL

Anxiolytique-sédatif

sans conservateurs

Teligent OÜ
Akadeemia tee 21/5
Tallinn, Estonia

Date de révision : le 3 octobre 2017

Distribué par :
Teligent Canada, Inc.
Toronto, Ontario
M5C 1C3

Numéro de contrôle de la présentation : 209302

^{T/C}DIAZÉPAM POUR INJECTION USP
5 mg/mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique-sédatif

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le diazépam est un médicament anxiolytique-sédatif utile dans le soulagement symptomatique des états d'anxiété et de tension associés aux troubles psychonévrotiques. Il possède aussi des propriétés anticonvulsivantes et peut servir d'adjuvant dans le soulagement de certains troubles spasmodiques. En tant qu'anticonvulsivant, le diazépam injectable est fréquemment utilisé pour maîtriser l'état de mal épileptique.

La concentration sanguine du diazépam culmine très rapidement après administration intraveineuse. Par comparaison, il faut 1 heure pour obtenir la même concentration avec une dose orale unique. La demi-vie du diazépam est de 2 à 3 heures, après quoi la concentration diminue plus lentement, probablement en raison du stockage dans les tissus. L'administration de doses répétées augmente davantage la concentration sanguine. Chez l'humain, l'administration parentérale de diazépam produit des concentrations comparables dans le sang maternel et dans le sang du cordon ombilical, ce qui indique un passage transplacentaire rapide du médicament.

INDICATIONS

Le diazépam pour injection USP est indiqué lorsqu'une réponse rapide à cette substance est souhaitée et peut s'avérer utile pour :

- le traitement d'une activité épileptique prolongée (état de mal épileptique) qui n'est pas associée à un trouble neurologique aiguë
- le soulagement des états d'anxiété ou de tension aigus associés à des troubles affectifs non psychotiques ainsi que le soulagement de l'hypertonie spastique due à une infirmité motrice cérébrale, à une athétose et au rare syndrome de Moersch-Woltman
- soulager les symptômes de sevrage alcoolique aigus, y compris le délire toxico-alcoolique.

CONTRE-INDICATIONS

Le diazépam pour injection USP est contre-indiqué dans les cas de myasthénie, de glaucome à angle fermé en phase aiguë et d'hypersensibilité connue aux benzodiazépines. Le diazépam est également contre-indiqué chez les nourrissons.

MISES EN GARDE

Le diazépam pour injection USP ne doit pas être administré aux patients en état de choc ou dans le coma et ne doit pas être ajouté aux liquides parentéraux. Il ne doit pas non plus être dilué ni être mélangé à d'autres médicaments. De rares cas d'apnée ou d'arrêt cardiaque ont été rapportés, la plupart après administration intraveineuse, particulièrement chez des patients âgés ou très malades et chez des patients dont la réserve pulmonaire est réduite. La durée d'action est généralement brève. Avoir à sa disposition immédiate le matériel de réanimation en raison du risque d'obstruction linguale des voies aériennes, surtout chez les enfants et les personnes âgées. Veiller à maintenir la perméabilité des voies respiratoires des patients recevant du diazépam pour injection USP.

L'injection rapide ou l'injection dans des veines de trop petit calibre comportent un risque de thrombophlébite. L'injection intraveineuse doit être faite directement dans un gros vaisseau, telle la veine antébrachiale, et la solution de l'ampoule doit être administrée lentement, à raison de 1 mL (5 mg) par minute. Ne pas mélanger le diazépam pour injection USP avec d'autres solutions ou d'autres médicaments.

Éviter absolument l'injection intra-artérielle en raison du risque de nécrose.

PRÉCAUTIONS

Personnes âgées : On a constaté que les personnes âgées ou très affaiblies ainsi que les personnes atteintes d'un syndrome cérébral organique sont très sujettes à la dépression du système nerveux central après administration de diazépam, même à faibles doses. Dans le cas de ces patients, on administrera le diazépam injectable avec prudence et à des doses faibles afin de prévenir l'ataxie, la sédation et d'autres effets indésirables possibles.

Troubles affectifs : Le diazépam pour injection USP n'est pas recommandé pour le traitement de la psychose ou de la dépression grave. Administrer précautionneusement aux patients qui présentent une dépression grave ou des signes avant-coureurs de dépression, en particulier des tendances suicidaires pouvant nécessiter des mesures de protection.

Comme le diazépam peut causer de l'agitation et d'autres réactions paradoxales chez les patients psychotiques, ne pas administrer aux patients ambulatoires chez qui on soupçonne des tendances psychotiques.

État de mal épileptique : Le diazépam pour injection USP n'est pas recommandé comme anticonvulsivant de remplacement dans le traitement à long terme de l'épilepsie. Un traitement anticonvulsivant approprié doit être commencé ou poursuivi, au besoin, dès que possible après la cessation de l'état de mal épileptique. Bien que le diazépam injectable soit utilisé pour supprimer l'état de mal épileptique, il peut aussi déclencher des convulsions ou les aggraver chez certains patients présentant des troubles convulsifs.

Femmes enceintes : Le diazépam pour injection USP ne doit pas être utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité. L'innocuité et l'efficacité du diazépam injectable chez les femmes enceintes n'ont pas encore été établies.

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

Potentialisation : La prudence s'impose si on doit combiner le diazépam avec d'autres agents psychotropes (phénothiazines, barbituriques, IMAO et autres antidépresseurs), car l'action pharmacologique de ces agents peut augmenter les effets du diazépam injectable.

Recommander aux patients d'éviter l'alcool durant le traitement au diazépam injectable.

En raison des effets indésirables possibles et du risque de potentialisation, recommander aux patients d'éviter les médicaments qui causent une dépression du SNC durant leur traitement au diazépam injectable.

Pharmacodépendance : L'interruption soudaine du diazépam administré à doses élevées durant une période prolongée peut causer des symptômes de sevrage aigus. Réduire les doses graduellement. User de prudence si on juge nécessaire l'administration de diazépam à une personne encline à l'accoutumance.

Interférence avec la mesure de la créatine kinase sérique : Comme avec certaines autres formes pharmaceutiques intramusculaires, l'administration intramusculaire (mais pas orale ou intraveineuse) de diazépam injectable peut causer une élévation des concentrations sériques de créatine kinase. Les concentrations culminent habituellement de 12 à 24 heures après l'injection intramusculaire. Prendre en compte les valeurs élevées de la créatinine kinase en présence d'un diagnostic différentiel d'infarctus du myocarde.

Précautions générales : Après administration parentérale de diazépam injectable, attendre au moins une ou deux heures avant de permettre au patient de se lever, ou jusqu'à ce qu'il ait recouvré sa pleine vigilance.

Recommander aux patients qui reçoivent du diazépam injectable d'user de prudence dans toute activité requérant vigilance et coordination physique.

Prendre les précautions habituelles dans le cas des patients présentant une altération des

fonctions rénale et hépatique. Si l'administration du diazépam injectable s'étend sur une période prolongée, il peut être souhaitable de faire périodiquement des numérations globulaires et des épreuves de fonction hépatique.

Le diazépam pour injection USP ne doit pas être administré aux patients en état de choc ou dans le coma et ne doit pas être ajouté aux liquides parentéraux. Ne pas diluer ni mélanger avec d'autres médicaments.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus couramment signalés pour le diazépam injectable sont la somnolence et l'ataxie.

Parmi les effets indésirables moins fréquents figurent les suivants : fatigue, étourdissement, nausées, vision trouble, diplopie, vertiges, céphalée, troubles de l'élocution, tremblements, hypoactivité, dysarthrie, euphorie, troubles de la mémoire, confusion, dépression, incontinence ou rétention urinaire, constipation, éruption cutanée, dermatite desquamative généralisée, hypotension, tachycardie, bouffées vasomotrices, hématurie, altération de la libido, douleur au point d'injection et phlébite suivant l'administration intraveineuse.

Les effets indésirables plus graves parfois signalés sont les suivants : leucopénie, ictère, hypersensibilité et réactions paradoxales. L'administration intraveineuse rapide de diazépam injectable peut causer une dépression des appareils circulatoire et respiratoire.

Ont également été mentionnées des réactions paradoxales tels que surexcitation, anxiété, agitation, hallucinations, spasticité accrue, insomnie, rage, troubles du sommeil et stimulation. La présence de ces réactions commande la cessation du traitement au diazépam.

Des changements mineurs ont été notés dans l'électroencéphalogramme de certains patients recevant du diazépam injectable. Ces changements correspondent à une activité rapide de tension faible ou modérée, de 20 à 30 cycles par seconde, et ne revêtent aucune signification connue.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes:

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (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, ou
 - Par la poste à : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

REMARQUE : Pour obtenir de l'information sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

SURDOSAGE : SYMPTÔMES ET TREATMENT

Les principaux symptômes du surdosage sont la somnolence, la sédation excessive et l'ataxie. Quand les effets du médicament commencent à s'estomper, le patient présente de l'agitation et une surstimulation. Les signes cardinaux du surdosage sont la somnolence et la confusion, le ralentissement des réflexes et le coma. Les effets sur la respiration, le pouls et la pression artérielle demeurent minimes sauf si le surdosage est extrême.

Il n'existe aucun antidote spécifique connu. Si besoin est, un stimulant du SNC tel que de la caféine ou du méthylphénidate peut être administré, avec prudence. Les mesures de soutien suivantes sont mises en œuvre selon les directives : maintien de la perméabilité des voies aériennes et administration de bitartrate de lévartérol ou de métaraminol pour traiter l'hypotension. La dialyse ne semble pas très utile.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec votre centre antipoison local immédiatement.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le diazépam pour injection USP s'utilise sans dilution pour les voies intramusculaire et intraveineuse. On privilégiera la voie intramusculaire chaque fois que l'indication et l'urgence de la situation clinique le permettent.

La posologie doit être individualisée pour obtenir les effets les plus bénéfiques, mais, en règle générale, les doses moyennes à administrer par voies intraveineuse et

intramusculaire sont les suivantes :

<p>État de mal épileptique, y compris les crises récurrentes graves : pour contrôler les crises prolongées initiales.</p> <p>Sevrage alcoolique : pour soulager les symptômes aigus du sevrage alcoolique, y compris le <i>delirium tremens</i>.</p> <p>Pour soulager l'anxiété aiguë associée à une situation de stress ou à un trouble affectif non psychotique.</p> <p>Pour soulager les spasmes musculaires associés à l'infirmité motrice cérébrale, à l'athétose, au rare syndrome de Moersch-Woltman, ainsi que comme adjuvant dans le traitement du tétanos.</p> <p>Personnes âgées et patients affaiblis : voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS)</p>	<p>Posologie habituelle</p> <p>5 à 10 mg par voie intraveineuse (voie de prédilection) ou intramusculaire pour la dose initiale. Répéter après 2 à 4 heures au besoin.</p> <p>10 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse pour la dose initiale, puis 5 mg à 10 mg après 3 à 4 heures au besoin.</p> <p>2 mg à 10 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse. Répéter après 3 à 4 heures au besoin.</p> <p>5 mg à 10 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse pour la dose initiale, puis 5 mg à 10 mg après 3 à 4 heures au besoin. Pour le tétanos, des doses plus élevées sont parfois nécessaires; 2 mg à 5 mg par voie intramusculaire ou intraveineuse.</p>
--	--

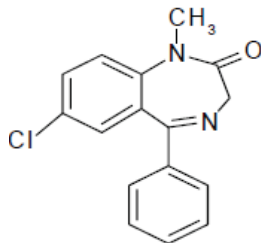
Voie intramusculaire : Le diazépam pour injection USP doit être injecté profondément dans le muscle.

Voie intraveineuse : Le diazépam pour injection USP doit être administré lentement, à raison de 5 mg (1 mL) par minute.

Dans les affections aiguës, on peut répéter l'injection après moins d'une heure, mais un intervalle de 3 à 4 heures est habituellement satisfaisant. En général, on ne doit pas administrer plus de 30 mg par période de huit heures.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Le nom chimique du diazépam est 7-Chloro-1-méthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one. Sa formule développée est la suivante :



Diazépam

COMPOSITION

Chaque mL contient 5 mg de diazépam, 40 % de propylèneglycol, 10 % d'alcool éthylique anhydre, de l'hydroxyde de sodium pour corriger le pH et de l'eau pour rendre la solution injectable.

CONSERVATION

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

FORMES PHARMACEUTIQUES

Le diazépam pour injection USP à 5 mg/mL est offert en boîtes de 10 ampoules de 2 mL.

PHARMACOLOGIE

Le diazépam est une benzodiazépine qui exerce un effet dépresseur sur le SNC. Sa courbe de la relation dose-réponse est un peu moins accentuée que celle des sédatifs hypnotiques non barbituriques. Chez les animaux de laboratoire, le diazépam produit, à diverses doses, une disposition à l'appivoisement ainsi que des effets désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

Comme avec les autres sédatifs hypnotiques non barbituriques, le diazépam, administré à des doses ne produisant qu'une légère sédation, diminue légèrement les comportements d'éveil, augmente la réactivité aux stimuli environnementaux, supprime le comportement d'évitement passif et accentue le comportement d'approche. Toutefois, à des doses légèrement plus élevées, le diazépam semble augmenter les erreurs dans l'exécution de tâches et peut causer de la somnolence, de la faiblesse musculaire et de l'ataxie. À faibles doses, les propriétés les plus sélectives au regard du comportement observé chez les animaux de laboratoire sont la suppression du comportement d'évitement passif et du

conditionnement de trace, ce qui empêche l'extinction du comportement d'évitement actif et un apport alimentaire accru.

Le diazépam supprime de manière sélective les convulsions provoquées par l'administration sous-cutanée de métrazol, mais il est moins efficace contre les convulsions déclenchées par électrochoc maximal et il est relativement inefficace contre les convulsions provoquées par électrochoc minimal. Chez le chat, le diazépam réduit le tonus du corps lorsqu'il est administré à des doses ne causant pas d'ataxie; il est actif dans le test de la grille inclinée et il supprime la rigidité décérébrée et le réflexe spinal à doses plus élevées.

Chez le chat et le singe, l'administration parentérale de diazépam réduit l'amplitude des potentiels évoqués locaux enregistrés pour la formation réticulée du mésencéphale, la région septale, le complexe amygdalien et l'hippocampe. Elle réduit également les réponses cardiovasculaires et intestinales à la stimulation de l'hypothalamus.

À faibles doses, le diazépam est relativement dépourvu d'effets sur le système autonome et ne diminue pas de manière significative l'activité locomotrice ni ne réduit l'agitation provoquée par une amphétamine. À doses élevées, il active les enzymes qui le métabolisent dans le foie. Le diazépam comporte un risque de dépendance et peut produire des symptômes de sevrage, mais il présente une grande marge de sécurité contre l'intoxication.

Les expériences humaines et animales effectuées sur le métabolisme ont indiqué que le diazépam oral est rapidement absorbé par le tube digestif. Les concentrations sanguines culminent dans l'heure ou les deux heures suivant l'administration.

La demi-vie aiguë est de 6 à 8 heures, après quoi la concentration diminue plus lentement, probablement en raison du stockage dans les tissus.

Pour la forme parentérale, les concentrations sanguines culminent dans les 15 minutes suivant l'administration intraveineuse et à des valeurs semblables à celles obtenues après administration orale. La demi-vie est d'environ 2 à 3 heures.

La vitesse de distribution du diazépam marqué au tritium chez les sujets humains a montré que l'absorption du médicament par les tissus est rapide et étendue. Bien que la radioactivité dans le sang semble représenter principalement le médicament intact, le diazépam est excrété exclusivement sous la forme de métabolites. Les deux principaux métabolites sont le glucuronide d'oxazépam et le diazépam N-déméthylé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

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

Toxicité subaiguë

Sur une période de douze semaines, des doses de 20, 80 et 320 mg/kg de diazépam ont été administrées par voie orale à des rats mâles et femelles.

Des évaluations hématologiques et biochimiques de même que des analyses d'urine ont été faites après cinq et douze semaines de traitement respectivement.

Après douze semaines de traitement, on a sacrifié les animaux et effectué un examen histopathologique de leurs tissus. Les résultats de ces essais de toxicité sur le diazépam sont semblables aux résultats obtenus pour d'autres préparations de diazépam.

Une augmentation de la taille du foie ainsi qu'une dégénérescence hépatique ont été observées après administration d'une benzodiazépine.

Irritation locale

Du diazépam pour injection USP à 0,1 mL a été administré à des lapins deux fois par jour pendant cinq jours consécutifs. L'injection du médicament se faisait dans la veine marginale d'une oreille, l'autre oreille étant l'oreille témoin. Des réactions locales telles qu'une augmentation de la température, un œdème et un érythème ont été notées, mais ces manifestations étaient transitoires et avaient complètement disparu après le septième jour suivant la dernière injection de diazépam.

Dernière révision: le 3 octobre 2017

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 I. 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.
13. Monographie de produit, Diazepam Injection USP 5 mg/mL, Sandoz Canada Inc., November 01, 2007.