

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>T/C</sup>**DIASTAT<sup>MD</sup>**  
Gel de diazépam  
Dispositif d'administration par voie rectale  
5 mg/mL, 10 mg/2 mL et 15 mg/3 mL

Anticonvulsivant à base de benzodiazépine

Bausch Health, Canada Inc.  
2150 St-Elzear Blvd. West  
Laval, Quebec  
H7L 4A8

Date d'approbation initiale:  
18 mai 2005

Date de révision :  
16 août 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 216009

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	[05/2021]
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	[05/2021]
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	[05/2021]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Utilisation concomitante avec des opioïdes	[05/2021]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Dépendance/Tolérance	[05/2021]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Sevrage	[05/2021]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; Chutes et fractures	[05/2021]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS; 7.1.4 Personnes âgées	[05/2021]

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Administration.....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>8</b>

<b>7</b>	<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1	Populations particulières.....	12
7.1.1	Femmes enceintes.....	12
7.1.2	Allaitement .....	13
7.1.3	Enfants.....	13
7.1.4	Personnes âgées .....	13
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>14</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	14
8.5	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques ..	16
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	17
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>18</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement .....	18
9.4	Interactions médicament- médicament .....	19
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action .....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>23</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>24</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	24
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>26</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>27</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

DIASTAT (gel de diazépam) est un gel de diazépam pour administration par voie rectale dans le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés, soumis à des schémas stables d'antiépileptiques et qui doivent à l'occasion recourir au diazépam pour juguler une intensification de l'activité épileptique.

Ces poussées sont définies comme une forme de crises convulsives graves appelées indifféremment crises récurrentes, successives, groupées ou en crescendo. Ces successions de crises constituent un élément prévisible du trouble convulsif dont souffre le patient épileptique. Elles se distinguent des autres crises tant par leur type, leur fréquence, leur gravité ou leur durée et elles se présentent suivant un tableau facilement reconnaissable pour la famille ou le médecin. Ces crises possèdent une composante constante, tels une aura, un prodrome ou des crises simples ou multiples caractéristiques, qui est liée aux crises subséquentes de manière prévisible et temporelle. Les patients semblent habituellement reprendre conscience entre les crises. Comme c'est le cas pour toutes les catégories de crises convulsives, un tableau de présentation commun se dégage mais il n'en demeure pas moins que chaque cas présente des caractéristiques distinctes.

DIASTAT est conçu pour une utilisation par les fournisseurs de soins en milieu familial, de même que dans les hôpitaux, les services d'urgence et de soins intensifs et les établissements résidentiels.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 2 ans):** Santé Canada n'a pas autorisé l'indication au sein de la population pédiatriques de < 2 ans puisque l'efficacité et l'innocuité de DIASTAT n'a pas été établie, basées sur les données soumises et révisées par Santé Canada. Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Un bref exposé à ce sujet apparaît dans les sections appropriées ([voir 14 ESSAIS CLINIQUES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 60 ans):** L'utilisation à long terme de DIASTAT doit être évitée chez les patients âgés de > 60 ans. Une surveillance accrue est recommandée ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Chutes et fractures](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les [6 FORMES POSOLOGIQUES, LA COMPOSITION ET LE CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- DIASTAT (gel de diazépam) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au diazépam.
- DIASTAT (gel de diazépam) peut être administré à des patients atteints de glaucome à angle ouvert qui reçoivent un traitement approprié, mais il est contre-indiqué dans les cas

de glaucome à angle étroit aigu.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### **Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation**

L'utilisation de DIASTAT peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire DIASTAT.

Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.

DIASTAT doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

##### **Sevrage**

Les benzodiazépines, comme DIASTAT, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de DIASTAT.
- Mettre fin au traitement par DIASTAT en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite.

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#))

##### **Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes**

L'utilisation concomitante de DIASTAT et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante avec des opioïdes, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- DIASTAT doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace pendant la durée la plus

courte possible.

- DIASTAT peut produire des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond après un arrêt brusque ou une réduction rapide de la dose (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)). Il convient d'éviter un arrêt soudain et le traitement - même s'il n'est que de courte durée - doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)). Chez les patients âgés et affaiblis, il est recommandé de diminuer la posologie pour réduire les risques d'ataxie ou de sédation excessive.
- L'utilisation à long terme de DIASTAT doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.
- La dose prescrite de médicament doit être ajustée périodiquement par le médecin pour tenir compte des changements d'âge ou de poids du patient. Il est recommandé de revoir la posologie à intervalles de six mois.

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### Calcul de la dose prescrite

La dose de DIASTAT (gel de diazépam) devrait être personnalisée si l'on veut obtenir l'effet thérapeutique optimal. La dose cible de DIASTAT est de 0,2 à 0,5 mg/kg selon l'âge. On trouvera des recommandations précises au tableau posologique ci-dessous.

Tableau 1 : Recommandations précises (tableau posologique)

Âge (ans)	Dose cible
2 à 5	0.5 mg/kg
6 à 11	0.3 mg/kg
12 et plus	0.2 mg/kg

DIASTAT est présenté en doses unitaires fixes de 5 et 10 et 15 mg. On obtient la dose prescrite en arrondissant à la dose unitaire supérieure. Les tableaux ci-après présentent les poids acceptables pour chaque dose et chaque tranche d'âge, de telle sorte que les patients recevront entre 90 % et 180 % de la dose cible calculée. L'innocuité de cette stratégie a été établie au cours des essais cliniques.

Tableau 2 : Poids acceptables pour chaque dose et chaque tranche d'âge

2-5 ans 0.5 mg/kg		6-11 ans 0.3 mg/kg		12+ ans 0.2 mg/kg	
Poids (kg)	Dose (mg)	Poids (kg)	Dose (mg)	Poids (kg)	Dose (mg)
6 à 11	5	10 à 18	5	14 à 27	5
12 à 22	10	19 à 37	10	28 à 50	10
23 à 33	15	38 à 55	15	51 à 75	15
34 à 44	20*	56 à 74	20*	76 à 111	20*

\*n'est pas présentement commercialisé

### Dose additionnelle

Le médecin peut prescrire deux doses de DIASTAT lorsqu'une seule dose ne suffit pas à maîtriser adéquatement une crise. La deuxième dose peut être administrée de 4 à 12 heures après la première si les crises persistent, si elles ont l'habitude de se reproduire ou lorsqu'on sait qu'elles sont particulièrement rebelles.

### Fréquence du traitement

Il est recommandé que les patients ne soient pas traités par DIASTAT plus souvent qu'aux cinq jours et pas plus de cinq fois par mois. Si cette fréquence d'administration ne suffit pas à assurer la maîtrise des crises, il est peut-être nécessaire de réévaluer le schéma thérapeutique du patient.

### 4.3 Administration

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) pour les renseignements généraux.

## 5 SURDOSAGE

Lors des essais cliniques sur DIASTAT (gel de diazépam), la dose administrée aux patients était augmentée jusqu'au double de la dose cible ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Deux patients ayant reçu jusqu'à plus de deux fois la dose cible n'ont rapporté aucun effet indésirable.

Des rapports antérieurs de surdosage par le diazépam ont révélé que le surdosage se manifestait entre autres par de la somnolence, de la confusion, le coma et une diminution des réflexes. La respiration, le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés comme dans tous les cas de surdosage médicamenteux bien que de façon générale, ces effets aient été minimes. Des mesures d'appoint générales doivent être instaurées avec l'administration de

fluides intraveineux et les voies aériennes dégagées. L'hypotension peut être renversée par l'administration de lévartérol ou de métaraminol. L'utilité de la dialyse est limitée.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Rectale	Gel 5 mg/mL	Propylèneglycol, alcool éthylique (10 %), hydroxypropylméthylcellulose, benzoate de sodium, alcool benzylique (1,5 %), acide benzoïque et eau

Le dispositif d'administration par voie rectale DIASTAT (gel de diazépam) est un gel de diazépam non stérile présenté dans un dispositif d'administration pré-remplie, à dose unitaire. Le dispositif d'administration par voie rectale comprend un applicateur en plastique pourvu d'une extrémité moulée flexible, en deux longueurs, convenant à un usage pédiatrique, universel ou adulte. DIASTAT est offert dans les trois présentations ci-dessous :

Tableau 4 : Dose de diazépam avec les tailles de l'extrémité rectale respectives

Dose de diazépam (mg)	Taille de l'extrémité rectale
5,0	Pédiatrique (4,4 cm)
10,0	Universel (4,4 cm)
15,0	Adulte (6,0 cm)

Chaque paquet contient deux dispositifs d'administration par voie rectale DIASTAT, deux sachets de gelée lubrifiante et un mode d'emploi.

DIASTAT contient du diazépam à 5 mg/mL, du propylèneglycol, de l'alcool éthylique (10 %), de l'hydroxypropylméthylcellulose, du benzoate de sodium, de l'alcool benzylique (1,5 %), de l'acide benzoïque et de l'eau. DIASTAT est transparent ou légèrement jaune et son pH se situe entre 6,5 et 7,2.



## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

Comprendre des renseignements qui ne correspondent à aucun des sous-titres apparaissant ci-dessous.

Pour les produits dérivés du plasma, expliquer les risques inhérents lorsque les produits ont été dérivés du plasma.

### Utilisation concomitante avec des opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment DIASTAT et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas ([voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques de l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#); [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres dépresseurs du SNC avec des analgésiques opioïdes comporte un risque similaire.

Si un médecin prend la décision d'administrer DIASTAT conjointement avec des opioïdes, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de DIASTAT plus faible que celle indiquée et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà DIASTAT, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation ([voir 5 SURDOSE](#)).

Avisez les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque DIASTAT est utilisé conjointement avec des opioïdes.

Avertissez les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

### Cancérogenèse et mutagenèse

N'inclure que des données chez l'humain ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)) lorsqu'il existe des preuves que le diazépam est cancérigène ou mutagène.

## Dépendance/tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme DIASTAT, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Le risque de toxicomanie augmente avec l'administration de doses plus élevées et une utilisation à plus long terme, mais peut également se produire à court terme (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de toxicomanie est plus important chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à la consommation de substances (y compris l'alcool).

- Discutez des risques liés au traitement par DIASTAT avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (y compris les options non pharmacologiques).
- Évaluez soigneusement les risques d'abus, de mauvaise utilisation et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de son état de santé et de l'utilisation concomitante de médicaments, avant de lui prescrire DIASTAT. Chez les personnes sujettes à des troubles liés à la consommation de substances psychoactives, DIASTAT ne doit être administré que si cela est jugé médicalement nécessaire, en faisant preuve d'une extrême prudence et en exerçant une surveillance étroite.
- DIASTAT devrait toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pour la durée la plus courte possible. Il est recommandé que les patients recevant du DIASTAT ne soient pas traités au-delà de 5 jours et pas plus de 5 fois par mois.
- Tous les patients recevant des opioïdes doivent faire l'objet d'une surveillance régulière pour détecter les signes et symptômes de mauvais usage et d'abus. Si l'on soupçonne un trouble lié à la consommation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter vers un programme de traitement de la toxicomanie, le cas échéant.

DIASTAT n'est pas recommandé en traitement anticonvulsivant quotidien chronique en raison du risque de développement d'une tolérance au diazépam. L'utilisation quotidienne chronique du diazépam peut accroître la fréquence et (ou) la gravité des crises de grand mal, nécessitant l'augmentation de la dose de l'anticonvulsivant régulier. Dans de tels cas, l'arrêt soudain du traitement chronique par le diazépam peut également être associé à une augmentation temporaire de la fréquence et (ou) de la gravité des crises.

## Sevrage

Les benzodiazépines, comme DIASTAT, peuvent provoquer des symptômes de sevrage, dont l'intensité peut varier de légère à grave et qui peuvent être mortels, après une interruption soudaine du traitement ou une réduction rapide des doses. Il existe d'autres facteurs qui peuvent précipiter le sevrage, comme le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à action brève, la diminution du taux sanguin de médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage est plus élevé avec des doses plus élevées et/ou une utilisation prolongée, mais peut se produire avec une utilisation à court terme (quelques jours à quelques semaines) aux doses thérapeutiques recommandées.

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament et se produisent même en cas de réduction progressive de la

dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Comme les symptômes sont souvent similaires à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels comprennent la catatonie, le delirium tremens, la dépression, les effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), les idées homicides, la manie, la psychose, les crises convulsives (notamment l'état de mal épileptique) et les idées et comportements suicidaires.

Les autres symptômes de sevrage sont les suivants : crampes abdominales, troubles cognitifs, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, maux de tête, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également une possibilité d'anxiété de rebond ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement, lequel doit être interrompu en réduisant progressivement la posologie sous une surveillance étroite, même s'il n'est administré que pendant une courte durée.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, envisagez de reporter la réduction de la posologie ou de faire passer la benzodiazépine à la dose précédente avant de procéder à une réduction progressive.
- Informez les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à un changement de médicament.
- Soulignez l'importance de consulter un professionnel de la santé afin d'interrompre le traitement en toute sécurité.
- Les patients qui présentent des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un médecin.

(Voir [3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation, Sevrage](#); [4.1 Considérations posologiques](#)).

### **Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses**

Comme c'est le cas pour la plupart des préparations contenant des médicaments qui agissent sur le système nerveux central (SNC), on doit aviser les patients sous DIASTAT (gel de diazépam) d'éviter les activités potentiellement dangereuses qui exigent de la vigilance telles que manœuvrer des machines, conduire un véhicule ou faire de la bicyclette.

### **Chutes et fractures**

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis.

## Hépatique/biliaire/pancréatique

Des précautions s'imposent dans le traitement de patients qui présentent une atteinte hépatique grave car cette dernière peut nuire à la biotransformation du diazépam en métabolites inactifs.

## Neurologique

### Dépression du SNC

**Emploi concomitant d'autres dépresseurs du SNC :** Le diazépam exerçant un effet dépresseur sur le SNC, les patients doivent s'abstenir de consommer de l'alcool ou tout autre dépresseur du SNC pendant qu'ils reçoivent DIASTAT.

**État de petit mal :** L'administration de diazépam par voie intraveineuse aux fins du traitement d'un état de petit mal ou de l'une de ses variantes a déclenché un état de mal épileptique tonique.

**Utilisation chez les patients ayant des lésions neurologiques :** DIASTAT devrait être utilisé avec précaution chez les patients ayant des lésions neurologiques.

## Rénal

Les métabolites du diazépam sont excrétés par les reins; compte tenu du risque d'accumulation excessive du médicament, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre ce médicament à des patients souffrant d'une atteinte rénale.

## Respiratoire

Par ailleurs, DIASTAT doit être administré avec précaution chez les patients qui présentent une altération de la fonction respiratoire liée à un processus pathologique coexistant (p. ex., asthme, pneumonie).

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Des quantités mesurables de diazépam ont été retrouvées dans le sang maternel et le cordon ombilical chez l'humain, ce qui indique que le médicament traverse la membrane placentaire. Le diazépam s'est révélé tératogène chez les souris et les hamsters auxquels on avait administré des doses plus de 140 fois supérieures à la dose maximale recommandée de DIASTAT. La résorption et la fente palatines sont les manifestations les plus communes et fréquentes de toxicité observées chez les animaux de laboratoire traités par des doses élevées (> 100 mg/kg) de diazépam pendant la gestation. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'administration du diazépam chez la femme enceinte. Cela dit, la prise de

benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse a été associée à une augmentation du risque de malformations congénitales. Une hypotonie, une léthargie, une hypothermie, des troubles respiratoires et des difficultés de succion ont été signalés chez des nourrissons dont la mère recevait un traitement par des benzodiazépines au moment de l'accouchement. Les enfants dont la mère a pris régulièrement des benzodiazépines jusqu'à un stade avancé de la grossesse risquent de présenter des symptômes de retrait au cours de la période postnatale. DIASTAT ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques éventuels pour le fœtus.

Il importe de noter qu'un traitement par les anticonvulsivants administré dans le but de prévenir les crises épileptiques ne doit pas être interrompu en raison de la forte probabilité que l'arrêt du médicament puisse déclencher un état de mal épileptique s'accompagnant d'hypoxie et menaçant la vie. Dans certains cas, lorsque la gravité et la fréquence des crises permettent l'arrêt du traitement sans que cela ne constitue une menace sérieuse pour la patiente, celle-ci peut cesser de prendre son médicament avant ou durant la grossesse. Toutefois, on ne peut affirmer en toute certitude qu'une crise épileptique, même d'intensité légère, ne comporte aucun risque pour ce qui est du développement embryonnaire ou fœtal.

On doit demander aux patientes d'informer leur médecin si elles deviennent enceintes ou si elles ont l'intention de le devenir durant le traitement par DIASTAT.

### **7.1.2 Allaitement**

Le diazépam est excrété dans le lait humain, par conséquent DIASTAT ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent.

### **7.1.3 Enfants**

#### **Enfants (< 2 ans)**

Aucune étude clinique n'a été effectuée dans le but de déterminer l'efficacité et l'innocuité de DIASTAT chez les enfants de moins de 2 ans. Une dépression prolongée du SNC a été observée chez les nouveau-nés traités au diazépam. Cette dépression semblait être causée par une incapacité de transformer le diazépam en métabolites inactifs. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (< 2 ans) n'est pas autorisée par Santé Canada ([voir 1.1 Enfants](#)).

### **7.1.4 Personnes âgées**

#### **Personnes âgées (> 60 ans)**

Les effets de DIASTAT chez les patients de plus de 60 ans n'ont pas été bien identifiés. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre DIASTAT à des personnes âgées, en raison d'une augmentation de la demi-vie de cette substance qui s'accompagne d'une réduction de la clairance de diazépam libre. Il est également recommandé d'ajuster la posologie à la baisse de façon à réduire le risque d'ataxie ou de somnolence.

L'utilisation à long terme de DIASTAT doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis qui peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficience cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs. Une surveillance accrue de cette population est recommandée ([voir 4.1 Considérations posologiques](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

L'effet indésirable le plus fréquemment associé à DIASTAT au cours des deux études à double insu contrôlées par placebo étaient la somnolence (23 %). Parmi les effets indésirables moins fréquents notons les étourdissements, la céphalée, la douleur, la diarrhée, l'euphorie, l'incoordination et la nervosité; ces effets sont survenus chez environ 2 à 5 % des patients. De plus, des cas d'ataxie (8 %), d'asthénie (4 %), de hoquets (2 %) et de vertige (2 %) ont été signalés durant les études ouvertes. On n'a décelé aucune différence entre le profil d'effets indésirables des enfants et celui des adultes.

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les données sur les effets indésirables du DIASTAT (gel de diazépam) ont été obtenues dans le cadre d'études ouvertes et d'études à double insu contrôlées par placebo. La majorité des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère à modérée et de nature passagère

**Table 5 : Nombre et pourcentage de patients ayant souffert d'effets indésirables pour les données provenant des études contrôlées (AN094-001, AN094-003) (Effets indésirables ayant une fréquence  $\geq 1\%$ )  
Population en intention de traitement**

	DIASTAT n= 101		Placebo n= 104	
	Tous Reliés* n (%)	n (%)	Tous n (%)	Reliés* n (%)
<b>Généraux</b>	<b>12 (12)</b>	<b>7 (7)</b>	<b>14 (13)</b>	<b>9 (9)</b>
Douleur abdominale	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)
Fièvre	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)
Céphalée	5 (5)	2 (2)	4 (4)	3 (3)
Douleur <sup>†</sup>	3 (3)	3 (3)	4 (4)	3 (3)
<b>Cardiovasculaires</b>	<b>2 (2)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>
Vasodilatation	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
<b>Appareil digestif</b>	<b>6 (6)</b>	<b>4 (4)</b>	<b>8 (8)</b>	<b>6 (6)</b>
Anorexie	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
Diarrhée	4 (4)	2 (2)	1 (<1)	0 (0)
Vomissements	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
<b>Hématologiques<sup>†</sup></b>	<b>2 (2)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>
<b>Métabolisme et nutrition<sup>†</sup></b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>
<b>Système nerveux</b>	<b>32 (32)</b>	<b>29 (29)</b>	<b>16 (15)</b>	<b>13 (13)</b>
Ataxie	3 (3)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
Convulsions	1 (<1)	1 (<1)	3 (3)	0 (0)
Étourdissement	3 (3)	3 (3)	2 (2)	2 (2)
Euphorie	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Incoordination	3 (3)	3 (3)	0 (0)	0 (0)
Nervosité	2 (2)	2 (2)	2 (2)	2 (2)
Somnolence	23 (23)	23 (23)	8 (8)	8 (8)

**Table 5 : Nombre et pourcentage de patients ayant souffert d'effets indésirables pour les données provenant des études contrôlées (AN094-001, AN094-003) (Effets indésirables ayant une fréquence  $\geq 1\%$ )  
Population en intention de traitement**

	DIASTAT n= 101		Placebo n= 104	
	Tous Reliés* n (%)	n (%)	Tous n (%)	Reliés* n (%)
<b>Autres systèmes</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>2 (2)</b>
Autres	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
<b>Appareil respiratoire</b>	<b>4 (4)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>2 (2)</b>
Asthme	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinite	2 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
<b>Peau et phanères</b>	<b>5 (5)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>0 (0)</b>
Éruption	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
<b>Sens</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>0 (0)</b>
Otite moyenne	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
<b>Génito-urinaire<sup>†</sup></b>	<b>1 (&lt;1)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>0 (0)</b>

\* Reliés signifie que l'effet indésirable était certainement, probablement ou possiblement lié au médicament à l'étude.

+ Douleur inclus les symptômes rectaux tels que sensation de brûlure rectale et malaise.

† Les effets secondaires individuels dans ces catégories étaient de moins de 1% et ne sont, par conséquent, pas inclus dans ce tableau.

### 8.5 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Généraux : asthénie, infection.

Cardiovasculaire : palpitation.

Appareil digestif : dyspepsie, dysphagie, incontinence fécale, nausées.



Hématologiques : anémie, cyanose, ecchymoses, lymphadénopathie, diminution de la thromboplastine.

Métabolisme et Nutrition : acidose, déshydratation, œdème périphérique.

Système nerveux : agitation, convulsions de type grand mal, hyperkinésie, hypersalivation, stupeur, tremblement, contraction.

Appareil respiratoire : accentuation de la toux, pneumonie, sinusite.

Peau et phanères : prurit, décoloration de la peau, sueurs.

Sens : mydriase.

Génito-urinaires : insuffisance rénale, incontinence urinaire, infection urinaire.

**Voici une liste des autres effets indésirables survenus moins fréquemment (moins de 2 %) et associés à la prise de DIASTAT pendant les études cliniques.**

Généraux : douleur abdominale, lésion accidentelle, surdose accidentelle, dorsalgie, frissons, fièvre, infection.

Cardiovasculaires: hypotension, pâleur, hypotension orthostatique, vasodilatation.

Appareil digestif : selles anormales, anorexie, diarrhée, dysphagie, ptyalisme, nausées, nausées et vomissements, trouble rectal, hémorragie rectale, ténésme, soif, vomissements.

Hématologiques : prolongement du temps de prothrombine.

Musculo-squelettiques : myasthénie, douleurs au dos.

Système nerveux : agitation, amnésie, confusion, convulsions, dysarthrie, labilité émotionnelle, euphorie, hyperkinésie, hypokinésie, hypotonie, incoordination, ptyalisme, insomnie, dyskinésie, nervosité, trouble du langage, stupeur, pensées anormales, tremblements, secousses musculaires.

Appareil respiratoire : accentuation de la toux, hypoventilation, hypoxie.

Peau et phanères : prurit, éruption.

Sens : vision anormale, amblyopie, diplopie, mydriase, perturbation du goût

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

### **Lésions, intoxication et complications chirurgicales**

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines.

Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).

## **Toxicomanie/sevrage**

Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines comme DIASTAT. Des symptômes graves et potentiellement mortels ont été signalés ([voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance](#)).

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

L'utilisation concomitante de DIASTAT et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

([Voir 3 L'ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#))

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Des interactions médicament- médicament potentielles peuvent se produire lorsque le diazépam est attribué avec des agents concomitants qui:

- peuvent influencer sur l'activité de la CYP2C19 (p. ex., cimétidine, quinidine, tranlycypromine et rifampicine).
- peuvent influencer sur l'activité de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, clotrimazole, carbamazépine, phénytoïne, dexaméthasone et phénobarbital, cyclosporine, paclitaxel, terfénaire, théophylline et warfarine).
- des agents psychotiques ou tous autres dépresseurs du SNC (p. ex., phénothiazines, les narcotiques, les barbituriques, les inhibiteurs de la MAO et d'autres antidépresseurs).

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

([Voir 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Neurologique, Emploi concomitant d'autres dépresseurs du SNC](#)).

## 9.4 Interactions médicament- médicament

### Effets d'autres médicaments sur le métabolisme du diazépam

L'interaction entre le diazépam administré par voie rectale et d'autres médicaments n'a pas été évaluée dans le cadre d'études cliniques ni dans la littérature médicale. À l'instar des autres médicaments, toute interaction émanant de divers mécanismes demeure possible.

Des études *in vitro* effectuées sur des préparations de foie humain semblent indiquer que la CYP2C19 et la CYP3A4 sont les principales isoenzymes intervenant dans le métabolisme oxydatif initial du diazépam. Par conséquent, l'administration concomitante de diazépam et d'agents pouvant influencer sur l'activité de la CYP2C19 (p. ex., cimétidine, quinidine, tranylcypromine et rifampicine) ou de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, clotrimazole, carbamazépine, phénytoïne, dexaméthasone et phénobarbital) peut comporter un risque d'interactions.

La clairance du diazépam et de certaines autres benzodiazépines peut être retardée par leur association à la cimétidine. L'importance clinique de ce phénomène reste à éclaircir.

Lorsqu'on doit associer DIASTAT à d'autres agents psychotiques ou d'autres dépresseurs du SNC, il faut accorder une attention particulière à la pharmacologie de ces médicaments – en particulier à celle des agents dont certains des composants peuvent exacerber l'action du diazépam, tels les phénothiazines, les narcotiques, les barbituriques, les inhibiteurs de la MAO et d'autres antidépresseurs.

Le diazépam, lorsque administré en concomitance avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC, peut potentialiser les effets dépresseurs additifs sur le SNC. Le valproate exacerbe les effets de dépression du SNC du diazépam; par conséquent, DIASTAT doit être administré avec prudence chez les patients chez lesquels on s'attend à des concentrations plasmatiques élevées d'acide valproïque.

### Effets du diazépam sur le métabolisme d'autres médicaments

On ne dispose d'aucun rapport faisant mention des isoenzymes pouvant être inhibées ou induites par le diazépam. Cela dit, sachant que le diazépam est un substrat de la CYP2C19 et de la CYP3A4, il est possible que cette substance puisse influencer sur le métabolisme de médicaments qui sont des substrats de la CYP2C19 (p. ex., oméprazole, propranolol et imipramine) et de la CYP3A4 (p. ex., cyclosporine, paclitaxel, terfénaire, théophylline et warfarine), ce qui peut donner lieu à des interactions médicamenteuses.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

## 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux essais de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Les études menées chez l'animal et in vitro indiquent que le diazépam supprime les crises d'épilepsie par un effet allostérique sur les récepteurs de l'acide  $\alpha$ -aminobutyrique (GABA) de type A (GABAA). À ce récepteur, GABA agit en ouvrant le canal membranaire qui permet l'entrée des ions chlorure dans les neurones. L'entrée des ions chlorure provoque un potentiel inhibiteur qui réduit la capacité des neurones à se dépolariser jusqu'au potentiel seuil permettant la production de potentiels d'action. Une dépolarisation excessive des neurones est en cause dans la production et la propagation des crises.

Le site de liaison aux benzodiazépines est associé au récepteur GABAA. Le diazépam se lie à ce site et stimule les effets du GABA en amenant celui-ci à se lier plus fortement au récepteur GABAA, ce qui accroît l'ouverture du canal chlorure et l'afflux des ions chlorure dans le neurone. À des doses situées dans la partie inférieure de la zone thérapeutique, le diazépam diminue la propagation des crises à partir du foyer épileptique en augmentant l'inhibition dans les neurones avoisinants. Aux fortes doses thérapeutiques, le diazépam peut également supprimer les crises au foyer épileptique lui-même.

Les études menées chez l'animal ont fourni des renseignements pertinents sur la pharmacologie du diazépam chez l'humain. Contrairement à la chlorpromazine et à la réserpine, le diazépam n'a pas d'effet inhibiteur démontrable sur le système autonome périphérique ni ne produit des effets indésirables extrapyramidaux; cependant, les animaux traités au diazépam présentent une ataxie transitoire aux doses plus élevées. Le diazépam s'est avéré exercer des effets déprimeurs transitoires sur l'appareil cardio-vasculaire chez le chien. Des expériences de longue durée chez le rat n'ont mis en évidence aucune perturbation de la fonction endocrinienne. On ne s'attend pas à ce que l'administration de diazépam par voie rectale produise des effets pharmacologiques ou toxiques différents de ceux qui ont été relevés pour les autres préparations de diazépam. Aucune irritation n'a été observée après l'administration répétée de DIASTAT par voie rectale (gel de diazépam) à des lapins.

### 10.3 Pharmacocinétique

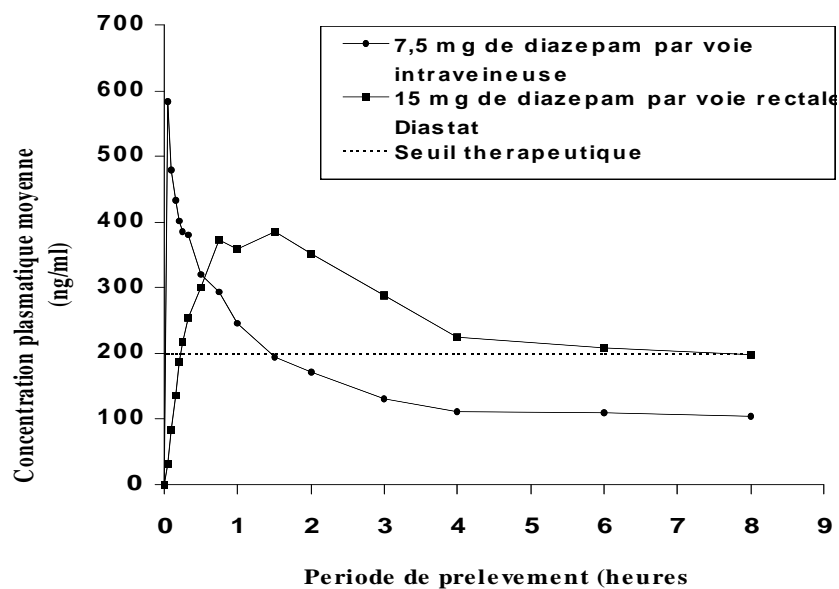
L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du diazépam ont été bien caractérisés.

#### **Absorption :**

Le diazépam se lie fortement aux protéines, le taux de liaison se situant entre 96,8 % et 98,6 %. Après l'administration du gel de diazépam, l'absorption du diazépam à partir du rectum est rapide, et la biodisponibilité absolue est de 90,4 % comparativement à une dose intraveineuse. La figure ci-après montre les concentrations plasmatiques de diazépam après l'administration par voie rectale de 15 mg de diazépam sous forme de gel de diazépam et l'administration par voie intraveineuse de 7,5 mg de diazépam. Après l'administration par voie rectale, la concentration plasmatique de diazépam atteint 200 ng/mL en 15 minutes; la concentration plasmatique maximale est obtenue en 1,5 heure. L'administration par voie intraveineuse a pour conséquence une élévation plus rapide des concentrations plasmatiques suivie peu de temps après d'une baisse à mesure que le diazépam est séquestré dans le muscle et les graisses.

## Distribution :

Après l'administration par voie rectale, les phases d'absorption et de redistribution se chevauchent et les concentrations thérapeutiques de diazépam se maintiennent pendant au moins quatre heures sans atteindre les concentrations maximales élevées, souvent associées à des effets indésirables, que l'on observe après l'administration par voie intraveineuse. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales (T<sub>max</sub>) après l'administration par voie rectale n'est pas différent chez les enfants et les adultes recevant des doses ajustées en fonction du poids corporel.



## Métabolisme :

La littérature médicale signale que le diazépam est largement métabolisé dans le plasma sous forme d'un métabolite actif principal (desméthyldiazépam) et de deux métabolites actifs mineurs : 3 hydroxydiazépam (témazépam) et 3 hydroxy N diazépam (oxazépam). Aux doses thérapeutiques, les concentrations de desméthyldiazépam sont équivalentes à celles du diazépam dans le plasma, alors que les concentrations d'oxazépam et de témazépam sont habituellement indécélabes. Le diazépam est principalement métabolisé dans le foie par l'intermédiaire de la déméthylation (mettant en jeu principalement l'isoenzyme CYP2C19 et l'isoenzyme CYP3A4) et de la 3 hydroxylation (mettant en jeu principalement l'isoenzyme CYP3A4), suivies d'une glucuronoconjugaison. La grande variabilité interindividuelle de la clairance du diazépam, rapportée dans la littérature médicale, est probablement imputable à la variabilité de la CYP2C19 (isoenzyme connue pour subir l'influence d'un polymorphisme génétique; on n'observe peu ou pas d'activité de cette isoenzyme chez 3 à 5 % des personnes de race blanche, qui sont des « métaboliseurs lents ») et de la CYP3A4. Aucune activité

inhibitrice n'a été notée en présence d'inhibiteurs sélectifs des isoenzymes CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2, ce qui indique que ces enzymes n'interviennent pas de façon significative dans le métabolisme du diazépam.

Après l'administration d'une dose unique, le principal métabolite du diazépam est le desméthyl diazépam, tant chez les enfants que chez les adultes.

### **Excrétion :**

La cinétique d'élimination du diazépam demeure la même, que la substance soit administrée par voie rectale ou par voie intraveineuse.

### **Populations et états pathologiques particuliers :**

- **Enfants** : Aucune étude clinique n'a été effectuée dans le but de déterminer l'efficacité et l'innocuité de DIASTAT chez les enfants de moins de 2 ans. Une dépression prolongée du SNC a été observée chez les nouveau-nés traités au diazépam. Cette dépression semblait être causée par une incapacité de transformer le diazépam en métabolites inactifs.
- **Personnes âgées** : Les effets de DIASTAT chez les patients de plus de 60 ans n'ont pas été bien identifiés. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre DIASTAT à des personnes âgées, en raison d'une augmentation de la demi-vie de cette substance qui s'accompagne d'une réduction de la clairance de diazépam libre.
- **Insuffisance hépatique** : Des précautions s'imposent dans le traitement de patients qui présentent une atteinte hépatique grave car cette dernière peut nuire à la biotransformation du diazépam en métabolites inactifs.
- **Insuffisance rénale** : Les métabolites du diazépam sont excrétés par les reins; compte tenu du risque d'accumulation excessive du médicament, la prudence est de rigueur lorsqu'on administre ce médicament à des patients souffrant d'une atteinte rénale.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C (59 – 86 °F).

DIASTAT doit être conservé de manière sécuritaire pour éviter le vol ou la mauvaise utilisation.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

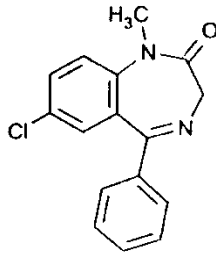
L'information n'est pas disponible pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Diazépam
Nom chimique :	7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{16}H_{13}ClN_2O$ 284,75 g/mol
Formule développée :	



#### Propriétés physicochimiques :

Description :	Le diazépam est une poudre cristalline.
Solubilité :	Franchement soluble dans le chloroforme, soluble dans l'éthanol et le propylèneglycol et pratiquement insoluble dans l'eau.
pKa :	Le diazépam a un pKa de 3,4.
Coefficient de partage :	Un coefficient de partage de 382 (octanol : phosphate).
Intervalle de fusion :	131-135°C.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés

L'utilité de DIASTAT (gel de diazépam) comme mesure thérapeutique d'appoint lors de périodes d'intensification de l'activité épileptique a été établie dans deux études cliniques adéquates et bien contrôlées chez des enfants et des adultes. Ces études ont confirmé l'efficacité du diazépam par voie rectale comme traitement des crises aiguës telle qu'elle a été établie dans de nombreux rapports scientifiques.

**Tableau 6 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1	<p>La première étude à double insu a permis de comparer des doses successives de DIASTAT et d'un placebo chez 91 patients.</p> <p>La première dose a été administrée au début d'un épisode déterminé.</p>	<p>Les enfants pouvaient recevoir une deuxième dose après quatre heures puis demeuraient en observation pendant douze heures. Les adultes pouvaient recevoir une autre dose après quatre heures et douze heures, puis étaient observés pendant 24 heures.</p>	91 patients	47 enfants 44 adultes	N/A
2	<p>Dans une autre étude à double insu, on a comparé des doses uniques de DIASTAT et d'un placebo.</p>	<p>La dose a été administrée au début d'un épisode déterminé et les patients ont été observés pendant 12 heures.</p>	114 patients	53 enfants 61 adultes	N/A

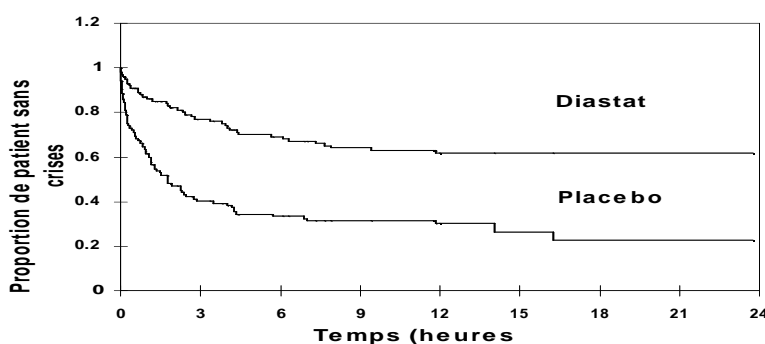


**Tableau 7 : Résultats de l'étude pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés**

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
DIASTAT a significativement réduit la fréquence des crises ( $p < 0,0001$ ) et augmenté le délai de survenue de la crise suivante ( $p = 0,0002$ ).	De plus, 62 % des patients traités par DIASTAT n'ont pas subi de crises au cours de la période d'observation comparativement à 20 % des patients prenant le placebo. Dans l'ensemble, les personnes s'occupant des patients ont jugé DIASTAT beaucoup plus efficace que le placebo ( $p < 0,0001$ ).
DIASTAT a significativement abaissé le nombre de crises ( $p = 0,029$ ) et augmenté le délai de survenue de la crise suivante ( $p = 0,0072$ ).	De plus, 55 % des patients traités par DIASTAT n'ont pas subi de crises au cours de la période d'observation comparativement à 34 % des patients ayant pris le placebo. Dans l'ensemble, les personnes s'occupant des patients ont jugé DIASTAT plus efficace que le placebo ( $p = 0,018$ ). Enfin, les chercheurs ont également évalué l'efficacité de DIASTAT et l'ont jugée supérieure à celle du placebo ( $p < 0,001$ ).

La figure ci-après montre la proportion de patients qui n'ont pas subi de crises après le traitement d'un épisode au moyen de DIASTAT. Cette analyse des données groupées des deux études à double insu et à contrôle placebo confirme que l'effet anticonvulsivant de DIASTAT se maintient pendant toute la période d'observation.

**Analyse de Kaplan-Meier**  
Données groupées de AN094-001 & AN094-003



L'effet à long terme a été évalué au cours de deux études ouvertes faisant suite aux études à double insu. Les patients de ces études ont reçu DIASTAT pour le traitement d'épisodes d'activité épileptique accrue. Les épisodes pouvaient être traités par DIASTAT à intervalles d'au moins cinq jours et à au plus cinq reprises par mois. Il n'y avait aucune indication de l'apparition d'une tolérance à l'effet de DIASTAT avec le temps.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Référez à la section [10.1 Mode d'action](#).

Les études menées chez l'animal ont fourni des renseignements pertinents sur la pharmacologie du diazépam chez l'humain. Contrairement à la chlorpromazine et à la réserpine, le diazépam n'a pas d'effet inhibiteur démontrable sur le système autonome périphérique ni ne produit des effets indésirables extrapyramidaux; cependant, les animaux traités au diazépam présentent une ataxie transitoire aux doses plus élevées. Le diazépam s'est avéré exercer des effets déprimeurs transitoires sur l'appareil cardio-vasculaire chez le chien. Des expériences de longue durée chez le rat n'ont mis en évidence aucune perturbation de la fonction endocrinienne. On ne s'attend pas à ce que l'administration de diazépam par voie rectale produise des effets pharmacologiques ou toxiques différents de ceux qui ont été relevés pour les autres préparations de diazépam. Aucune irritation n'a été observée après l'administration répétée de gel de diazépam par voie rectale à des lapins.

**Génotoxicité :** Les données actuelles ne permettent pas d'établir le pouvoir mutagène du diazépam.

**Carcinogénicité :** On n'a pas étudié le pouvoir cancérogène du diazépam par voie rectale. Lors d'études menées chez des souris et des rats ayant reçu du diazépam à raison de 75 mg/kg/jour (environ 6 et 12 fois, respectivement, la dose maximale recommandée chez l'humain) dans leur alimentation (par voie orale) pendant 80 et 104 semaines, respectivement, on a observé une augmentation du nombre de tumeurs hépatiques chez les mâles des deux espèces.

**Reproduction et toxicologie du développement :** Des études de la reproduction effectuées chez des rats ont montré une diminution du nombre de grossesses et de la survie des ratons à une dose orale de 100 mg/kg [environ 100 fois la plus forte dose thérapeutique de gel de diazépam]. Ces effets peuvent être la conséquence d'une sédation prolongée. Des taux normaux de survie néonatale ont été observés aux doses inférieures à 100 mg/kg.

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT  
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DE VOTRE MÉDICAMENT**

**T/C** **DIASTAT<sup>MD</sup>**  
Gel de diazépam

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **DIASTAT** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DIASTAT**.

**Mises en garde et précautions importantes**

**Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation**

Même si vous prenez DIASTAT de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus et de mauvaise utilisation, qui peut entraîner une surdose et la mort, en particulier s'il est pris avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

Votre médecin doit :

- vous parlez des risques du traitement par DIASTAT ainsi que d'autres options de traitement (y compris non médicamenteuses);
- évaluer votre risque de manifester ces comportements avant de vous prescrire DIASTAT;
- surveiller l'apparition de signes et de symptômes de mauvaise utilisation et d'abus pendant votre traitement par DIASTAT. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre DIASTAT, ou si vous ne l'utilisez pas comme indiqué, parlez-en immédiatement à votre médecin.

**Conservez DIASTAT dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.**

**Sevrage**

Si vous cessez soudainement de prendre DIASTAT, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir Autres mises en garde à connaître)

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de DIASTAT ou de changer de médicament.

### **DIASTAT avec des opioïdes**

La prise de DIASTAT avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante;
- diminution de l'état de conscience;
- difficultés respiratoires;
- coma;
- mort.

### **Pour quoi DIASTAT est-il utilisé?**

- DIASTAT est utilisé avec d'autres médicaments antiépileptiques pour favoriser le contrôle lors d'une augmentation de l'activité épileptique.
- DIASTAT ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.
- Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de commencer un traitement par DIASTAT, car DIASTAT pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus sensibles aux effets secondaires.

### **Comment DIASTAT agit-il?**

DIASTAT fonctionne en augmentant les actions des acides aminés dans le cerveau appelé « acide gamma-aminobutyrique » (GABA). En augmentant les actions des GABA dans le cerveau, DIASTAT peut alors aider à contrôler les convulsions.

### **Quels sont les ingrédients dans DIASTAT?**

Ingrédients médicinaux : Diazépam

Ingrédients non médicinaux : Acide benzoïque, alcool benzylique (1,5 %), alcool éthylique (10 %), benzoate de sodium, hydroxypropylméthylcellulose, eau et propylène glycol.

### **DIASTAT est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

- Gel; 5 mg/mL, 10 mg/2 mL et 15 mg/3 mL.

### **Ne prenez pas DIASTAT si :**

- vous êtes allergiques au diazépam ou tout autres ingrédients contenus dans DIASTAT.
- vous avez une condition sérieuse à l'œil qui peut causer une perte de la vision (glaucome à angle ouvert).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir DIASTAT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:**

- avez déjà eu un problème lié à :

- la consommation de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites,
- l'alcool;
- avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience).
- Vous êtes enceintes ou prévoyez être enceinte. DIASTAT devrait être utilisé lors de la grossesse seulement si les bienfaits potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.
- allaitez.
- avez des problèmes aux reins, au foie ou respiratoires (asthme, pneumonie).
- avec 60 ans et plus.

### Autres mises en garde à connaître :

#### Sevrage

Si vous cessez soudainement votre traitement, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, ou potentiellement mortels. Certains de ces symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption de DIASTAT.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez DIASTAT pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez DIASTAT comme indiqué pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de dire si vous êtes en état de manque ou si votre affection réapparaît (rechute).

Informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

Les graves symptômes de sevrage comprennent les suivants :

- sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive (delirium tremens);
- sentiment de dépression;
- sentiment d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations);
- comportements et pensées hyperactifs (manie);
- croire en des choses qui n'existent pas (psychose);
- convulsions (crises convulsives), dont certaines sont prolongées;
- idées ou actes suicidaires;
- idées homicides.

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, consultez le tableau des **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter DIASTAT, d'en réduire la dose ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité;
- informez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou arrêté votre traitement.

### **DIASTAT avec des opioïdes**

La prise de DIASTAT avec des opioïdes peut provoquer une grave somnolence et des difficultés respiratoires.

Informez votre médecin de ce qui suit :

- vous prenez des opioïdes;
- un médicament opioïde vous est prescrit après avoir commencé à prendre DIASTAT.

NE conduisez PAS ou n'utilisez pas de machines lourdes ou n'effectuez pas de tâches qui nécessitent une attention particulière jusqu'à ce que vous connaissiez les effets qu'un médicament opioïde et que DIASTAT ont sur vous.

### **Chutes et fractures**

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines comme DIASTAT. Vous présentez un plus grand risque de chute, pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes une personne âgée;
- présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité.

### **Conduite automobile et manœuvre de machines dangereuses**

Avant de conduire ou de procéder à des activités qui requiert une attention spéciales, attendez de voir quelle sera votre réponse au DIASTAT.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DIASTAT :**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

La prise de DIASTAT avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante;
- difficultés respiratoires;
- coma;
- mort.

Le diazépam, l'ingrédient actif de DIASTAT est connu pour interagir avec :

- Les médicaments pour traiter des ulcères ou des reflux gastro-œsophagien pathologique (RGOP) (tel que la cimétidine).
- Les médicaments pour traiter les problèmes de cœur (tel que la quinidine, le propranolol, la warfarine).
- Les médicaments pour traiter la dépression (tel que la tranylcypromine, l'imipramine, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase).
- Les médicaments pour traiter les infections bactériennes (tel que la rifampicine).
- Les médicaments pour traiter les infections fongiques (tel que le kétoconazole).
- Les médicaments pour traiter les convulsions (tel que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le valproate).
- Les médicaments pour traiter des conditions inflammatoires (tel que le dexaméthasone).
- Les immunosuppresseurs (utilisé pour affaiblir le système immunitaire) (tel que la cyclosporine).
- Les médicaments pour traiter le cancer (tel que le paclitaxel).
- Les antihistaminiques (médicaments utilisés pour traiter les allergies) (tel que la terfénaire).
- Les antipsychotiques (médicaments pour stabiliser les pensées et agissements) (tel que le phénothiazines).
- Les narcotiques (utilisés pour traiter la douleur).
- L'alcool

#### **Comment DIASTAT est administré:**

- Le DIASTAT vous sera administré par votre proche-aidant ou professionnel de la santé.
  - Si vous êtes un **proche-aidant**, administrer DIASTAT exactement tel qu'indiqué.

#### **Dose habituelle**

- Votre dose dépendra de votre âge et de votre poids.
- Votre médecin fera un suivi de votre état de santé tout au long de votre traitement. Votre médecin pourrait interrompre ou diminuer votre dose ou même arrêter votre traitement.
- Votre médecin pourrait réduire lentement votre dose et vous avisera lorsque vous devrez arrêter de prendre le médicament.
- Suivez toujours les directives de votre médecin sur comment réduire la dose de manière prudente et ainsi éviter les symptômes de sevrage.

#### **Surdosage :**

Certains signes de surdosage peuvent inclure :

- la somnolence,
- la confusion,
- la perte de conscience et
- des réactions lentes.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de DIASTAT, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DIASTAT?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez DIASTAT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Chutes et fractures
- Somnolence
- Étourdissements
- Maux de tête
- Douleurs
- Diarrhées
- Un sentiment de bien-être
- Maladresse
- Nervosité
- Troubles neurologiques des mouvements
- Faiblesse
- Hoquets
- Vomissements
- Nausées
- Tremblements
- Contractions
- Toux accrues
- Changement de la couleur de la peau
- Transpiration

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
Augmentation de l'acidité du sang et des tissus		√	
<b>Convulsions</b> : spasmes, tremblements ou crises		√	
Difficulté respiratoire		√	
Manque d'oxygène aux tissus corporels		√	



Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Troubles rénaux (problèmes rénaux sévères)</b> : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage ou des mains, enfléments des pieds ou des chevilles, perte ou aucunes mictions, prise de poids		√	
<b>Pneumonie (infection des poumons)</b> : douleurs à la poitrine lors de la respiration ou de la toux, confusion, toux produisant du mucus, fatigue, fièvre, transpiration et frissons, nausées, vomissements ou diarrhées, essoufflement		√	
Stupeur (Inconscience)		√	
<b>INCONNU</b>			
<b>Surdose</b> : somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			√
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible.			√
<b>Sevrage :</b> <b>Les symptômes graves comprennent les suivants :</b>  <b>Catatonie</b> : sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir  <b>Delirium Tremens</b> : grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Sentiment de dépression</p> <p><b>Dissociation</b> : sentiment d'être déconnecté de la réalité</p> <p><b>Hallucinations</b> : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles</p> <p><b>Manie</b> : comportement et pensées hyperactifs</p> <p><b>Psychose</b> : croire à des choses qui n'existent pas</p> <p><b>Convulsions</b> : (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables</p> <p><b>Idées ou actes suicidaires</b></p> <p><b>Autres symptômes</b> : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété ou attaques de paniques; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.</p>			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver à température ambiante contrôlée (15 et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de DIASTAT :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.bauschhealth.ca](http://www.bauschhealth.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

### **Bausch Health, Canada Inc.**

2150 boulevard St-Elzéar ouest

Laval (Québec) H7L 4A8

[www.bauschhealth.ca](http://www.bauschhealth.ca)

Dernière révision : 16 août 2021