Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

T/C**DIASTAT**MD

Gel de diazépam

Pour utilisation rectale

5 mg/mL, 10 mg/2 mL et 15 mg/3 mL de diazépam (dispositif d'administration par voie rectale prérempli)

Anticonvulsivant à base de benzodiazépine

Bausch Health, Canada Inc.
2150 Boul. St-Elzéar Ouest
Laval, Québec
H7L 4A8

Date d'approbation :
2026-10-05

Numéro de contrôle : 501976

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente autorisation	

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Pédiatrie 4

1.2 Gériatrie 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes 5

4 Posologie et administration 5

4.1 Considérations posologiques 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 7

5 Surdose 7

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8

7 Mises en garde et précautions 8

Généralités 8

Appareil musculosquelettique 9

Appareil respiratoire 9

Cancérogenèse et génotoxicité 9

Conduite et utilisation de machines 9

Dépendance, tolérance et risque d'abus 10

Fonction rénale 11

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 11

Système nerveux 11

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Grossesse 12

7.1.2 Allaitement 12
7.1.3 Enfants et adolescents 12
7.1.4 Personnes âgées 13
8 Effets indésirables 13
8.1 Aperçu des effets indésirables 13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 16
9 Interactions médicamenteuses 16
9.1 Interactions médicamenteuses graves 16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 16
9.3 Interactions médicament-comportement 17
9.4 Interactions médicament-médicament 17
9.5 Interactions médicament-aliment 19
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 19
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 19
10 Pharmacologie clinique 19
10.1 Mode d'action 19
10.3 Pharmacocinétique 19
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 21
Partie 2 : Renseignements scientifiques 22
13 Renseignements pharmaceutiques 22
14 Études cliniques 23
14.1 Études cliniques par indication 23
16 Toxicologie non clinique 25
Renseignements destinés aux patient·e·s 26

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

DIASTAT (gel de diazépam) est indiqué pour :

- 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 Pédiatrie

Pédiatrie (< 2 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DIASTAT dans la population pédiatrique de moins de 2 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication pour une utilisation pédiatrique chez les patients de moins de 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. Les données tirées de l'expérience clinique suggèrent que l'utilisation chez les nourrissons et les enfants est associée à des différences en matière d'innocuité. Un bref exposé à ce sujet apparaît dans les sections appropriées (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, 7.1.3 Enfants et adolescents, 10 Pharmacologie clinique *et* 14 Études cliniques).

Pédiatrie (2 à < 18 ans): D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DIASTAT dans la population pédiatrique âgée de 2 à < 18 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique de 2 ans et plus (*voir* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2 Gériatrie

Gériatrie (> 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, Appareil musculosquelettique *et* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

2 Contre-indications

DIASTAT est contre-indiqué chez les patients :

- qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour la liste complète des excipients, *voir* 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

- ayant un glaucome à angle étroit aigu. DIASTAT peut être administré à des patients atteints de glaucome à angle ouvert qui reçoivent un traitement approprié.

3 Encadré sur les 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 et risque d'abus)

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, Généralités *et* Utilisation concomitante avec des opioïdes, *et* 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.
- La réduction progressive doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de convulsions.

- 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 Posologie recommandée et ajustement posologique

Calcul de la dose prescrite

La dose de DIASTAT 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. L'indication pour une utilisation pédiatrique chez les patients de moins < 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada (*voir* 1.1 Pédiatrie, 7.1.3 Enfants et adolescents, 10 Pharmacologie clinique, 14 Études cliniques). 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, 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.

Gériatrie (> 60 ans)

Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique). 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.

4.2.1 Arrêt du traitement

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 sur les mises en garde et précautions importantes, Sevrage *et* 7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus). 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.

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.

4.4 Administration

Voir la section 7 Mises en garde et précautions, Généralités pour les renseignements généraux.

5 Surdose

Lors des essais cliniques sur DIASTAT, 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 lévartérénol ou de métaraminol. L'utilité de la dialyse est limitée.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Rectale	Gel 5 mg/mL	Acide benzoïque, alcool benzylique (1,5 %), alcool éthylique (10 %), benzoate de sodium, eau, hydroxypropyl méthylcellulose et propylène glycol.

Description

Le dispositif d'administration par voie rectale DIASTAT est un gel de diazépam non stérile présenté dans un dispositif d'administration pré-rempli, 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 :

Table 4 – Doses de diazépam avec le volume de la seringue préremplie et la taille de l'embout rectal correspondante

Dose de diazépam (mg)	Volume par seringue préremplie (mL)	Taille de l'extrémité rectale
5,0	1,0	Pédiatrique (4,4 cm)
10,0	2,0	Universel (4,4 cm)
15,0	3,0	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 est transparent ou légèrement jaune et son pH se situe entre 6,5 et 7,2.

7 Mises en garde et précautions

Voir la section 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.

Généralités

DIASTAT ne doit être administré que par des soignants qui, de l'avis du médecin prescripteur : 1) sont capables de distinguer le groupe distinct de crises (et/ou les événements présumés annoncer leur apparition) de l'activité épileptique ordinaire du patient, 2) ont été formés et jugés compétents pour administrer le traitement par voie rectale, 3) comprennent explicitement quelles manifestations de crises peuvent ou ne peuvent pas être traitées avec DIASTAT, et 4) sont capables de surveiller la réponse clinique et de reconnaître quand cette réponse est telle qu'une évaluation médicale professionnelle immédiate est nécessaire.

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 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes *et* 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

Appareil musculosquelettique

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.

Appareil 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).

Cancérogenèse et génotoxicité

Seules des données animales sont disponibles (*voir* 16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité).

Les données actuellement disponibles sont insuffisantes pour déterminer le potentiel mutagène du diazépam.

Conduite et utilisation de machines

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 d'éviter les activités potentiellement dangereuses qui exigent de la vigilance ou une coordination physique telles que manœuvrer des machines, conduire un véhicule ou faire de la bicyclette.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

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 fois 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 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation *et* Sevrage, *et* 4.2.1 Arrêt du traitement.

Fonction 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 (*voir* 10.3 Pharmacocinétique).

Fonctions hépatique, biliaire et 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 (*voir* 10.3 Pharmacocinétique).

Système nerveux

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

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 et adolescents

Enfants et adolescents (< 2 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DIASTAT dans la population pédiatrique < 2 ans n'ont pas été démontrées. Par conséquent l'indication pour une utilisation pédiatrique chez les patients < 2 ans n'est pas autorisée par Santé Canada. Une dépression prolongée du SNC a été observée chez les nouveau-nés traités au diazépam, apparemment due à une incapacité de transformer le diazépam en métabolites inactifs. *Voir* 1.1 Pédiatrie.

Enfants et adolescents (2 à < 18 ans): D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de DIASTAT dans la population pédiatrique âgée de 2 à < 18 ans ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique de 2 ans et plus (*voir* 1.1 Pédiatrie).

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 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* 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

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 au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'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 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.

Tableau 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 ≥ 1%)
Population en intention de traitement

Classification par système et organe / Terme privilégié	DIASTAT n = 101		Placebo n = 104	
	Tous n (%)	Reliés* n (%)	Tous n (%)	Reliés* n (%)
Généraux	**12 (12)**	**7 (7)**	**14 (13)**	**9 (9)**
Douleur abdominale	2 (2)	1 (<1)	2 (2)	1 (<1)
Fièvre	0 (0)	0 (0)	4 (4)	2 (2)

Classification par système et organe / Terme privilégié	DIASTAT n = 101		Placebo n = 104	
	Tous n (%)	Reliés* n (%)	Tous n (%)	Reliés* n (%)
Céphalée	5 (5)	2 (2)	4 (4)	3 (3)
Douleur+	3 (3)	3 (3)	4 (4)	3 (3)
Cardiovasculaires	**2 (2)**	**2 (2)**	**1 (<1)**	**1 (<1)**
Vasodilatation	2 (2)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Appareil digestif	**6 (6)**	**4 (4)**	**8 (8)**	**6 (6)**
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)
Hématologiques†	**2 (2)**	**0 (0)**	**3 (3)**	**1 (<1)**
Métabolisme et nutrition†	**0 (0)**	**0 (0)**	**3 (3)**	**1 (<1)**
Système nerveux	**32 (32)**	**29 (29)**	**16 (15)**	**13 (13)**
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)
Autres systèmes	**1 (<1)**	**1 (<1)**	**2 (2)**	**2 (2)**
Autres	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	2 (2)
Appareil respiratoire	**4 (4)**	**0 (0)**	**3 (3)**	**2 (2)**
Asthme	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinite	2 (2)	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Peau et phanères	**5 (5)**	**3 (3)**	**1 (<1)**	**0 (0)**
Éruption	3 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Sens	**1 (<1)**	**1 (<1)**	**2 (2)**	**0 (0)**

Classification par système et organe / Terme privilégié	DIASTAT n = 101		Placebo n = 104	
	Tous n (%)	Reliés* n (%)	Tous n (%)	Reliés* n (%)
Otite moyenne	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)
Génito-urinaire†	**1 (<1)**	**0 (0)**	**2 (2)**	**0 (0)**

* 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.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études 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.

Autres effets indésirables survenus moins fréquemment (< 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, ténesme, soif, vomissements.

Hématologiques et lymphatiques : prolongement du temps de prothrombine.

Musculosquelettiques : 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.

Génito-urinaires : incontinence urinaire.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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, Appareil musculosquelettique).

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 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation *et* 7 Mises en garde *et* précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus).

9 Interactions médicamenteuses

9.1 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 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes *et* 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes)

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses potentielles peuvent survenir lors de l'administration concomitante de diazépam et des agents suivants :

- qui affectent l'activité du CYP2C19 (p. ex., la cimétidine, la quinidine, la tranylcypromine, la rifampicine, l'oméprazole, le propranolol et l'imipramine).
- qui affectent l'activité du CYP3A4 (p. ex., le kétoconazole, le clotrimazole, la carbamazépine, la phénytoïne, la dexaméthasone et le phénobarbital, la ciclosporine, le paclitaxel, la terfénadine, la théophylline et la warfarine).
- les agents psychotropes ou autres dépresseurs du SNC (p. ex. les phénothiazines, les narcotiques, les barbituriques, les inhibiteurs de la MAO et autres antidépresseurs).
- l'alcool.

- le valproate.

9.3 Interactions médicament-comportement

Des interactions médicament-comportement potentielles peuvent survenir lors de l'administration de diazépam (*voir* 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Emploi concomitant avec d'autres dépresseurs du SNC).

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agents pouvant influer sur l'activité de la CYP2C19 (p. ex., cimétidine, quinidine, tranylcypromine et rifampicine)	T	Des interactions médicamenteuses potentielles peuvent survenir lorsque le diazépam est administré de façon concomitante avec des agents pouvant influer sur l'activité de la CYP2C19.	Des études *in vitro* effectuées sur des préparations de foie humain semblent indiquer que la CYP2C19 est l'une des principales isoenzymes intervenant dans le métabolisme oxydatif initial du diazépam. 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.
Agents pouvant influer sur l'activité de la CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, clotrimazole, carbamazépine, phénytoïne, dexaméthasone et phénobarbital)	T	Des interactions médicamenteuses potentielles peuvent survenir lorsque le diazépam est administré de façon concomitante avec des agents pouvant influer sur l'activité de la CYP3A4.	Des études *in vitro* effectuées sur des préparations de foie humain semblent indiquer que la CYP3A4 est l'une des principales isoenzymes intervenant dans le métabolisme oxydatif initial du diazépam.
Substrats de la CYP2C19 (p. ex., oméprazole, propranolol et imipramine)	T	Interactions médicamenteuses possibles.	On ne dispose d'aucun rapport faisant mention des isoenzymes pouvant être inhibées ou induites par le diazépam. Cela dit, sachant que

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
			le diazépam est un substrat de la CYP2C19, il est possible que cette substance puisse influer sur le métabolisme de médicaments qui sont des substrats de la CYP2C19.
Substrats de la CYP3A4 (p. ex., cyclosporine, paclitaxel, terfénadine, théophylline et warfarine)	T	Interactions médicamenteuses possibles.	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 CYP3A4, il est possible que cette substance puisse influer sur le métabolisme de médicaments qui sont des substrats de la CYP3A4.
Agents psychotiques ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex., les phénothiazines, les narcotiques, les barbituriques, les inhibiteurs de la MAO et d'autres antidépresseurs)	T	Peut exacerber l'action du diazépam.	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. L'utilisation concomitante de DIASTAT et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort (*voir* 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, Risques d'une utilisation concomitante avec des opioïdes *et* 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes)

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Valproate	T	Le valproate est connu pour exacerber les effets de dépression du SNC du diazépam.	DIASTAT doit être administré avec prudence chez les patients chez lesquels on s'attend à des concentrations plasmatiques élevées d'acide valproïque.

Legend: T = Théorique (ou évidences *in vitro*).

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-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves 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 α-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.

10.3 Pharmacocinétique

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

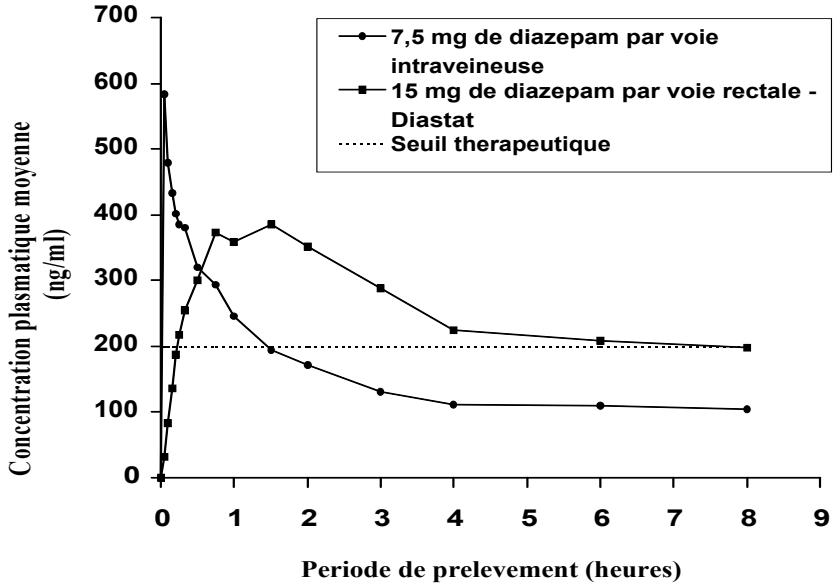
Absorption

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 (Tmax) 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 indécelables. 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 desméthyldiazépam, tant chez les enfants que chez les adultes.

Élimination

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 et adolescents**: 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 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 ºC (59 – 86 ºF).

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.

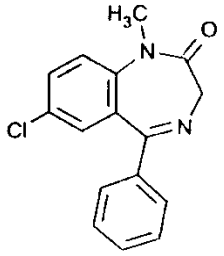
Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse :	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 :	131-135ºC.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés

L'utilité de DIASTAT 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.

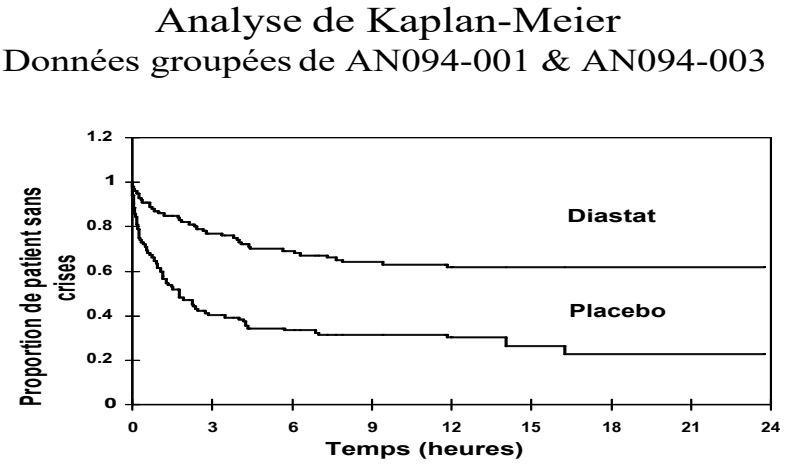
Tableau 7 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés

Nº de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge (tranche)	Sexe
1	La première étude à double insu a permis de comparer des doses successives de DIASTAT et d'un placebo. La première dose a été administrée au début d'un épisode déterminé.	Les enfants pouvaient recevoir une deuxième dose après 4 heures puis demeuraient en observation pendant 12 heures. Les adultes pouvaient recevoir une autre dose après 4 heures et 12 heures, puis étaient observés pendant 24 heures.	91 patients	47 enfants 44 adultes	N/A
2	Dans une seconde étude à double insu, on a comparé des doses uniques de DIASTAT et d'un placebo. La première dose a été administrée au début d'un épisode déterminé.	Les patients ont été observés pendant 12 heures.	114 patients	53 enfants 61 adultes	N/A

Tableau 8 – Résultats de l'étude pour le traitement de patients épileptiques réfractaires sélectionnés

Paramètres primaires	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.



L'effet à long terme a été évalué au cours de 2 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 5 jours et à au plus 5 reprises par mois. Il n'y avait aucune indication de l'apparition d'une tolérance à l'effet de DIASTAT avec le temps.

16 Toxicologie non clinique

Référer 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 dépresseurs 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.

Cancérogénicité : On n'a pas étudié le pouvoir cancérigène 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.

Toxicité pour la reproduction et le 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 destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

T/C DIASTAT MD
gel de diazépam

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **DIASTAT**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **DIASTAT**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

Même si vous prenez DIASTAT de la manière prescrite, vous courez un risque d'abus, de mauvaise utilisation, de toxicomanie, de dépendance physique et des symptômes de sevrage. L'abus et la mauvaise utilisation peuvent entraîner une surdose et la mort, surtout si vous prenez DIASTAT avec :

- des opioïdes
- de l'alcool ou
- des drogues illicites

Votre professional de la santé 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 professionnel de la santé.

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**)

- Parlez toujours avec votre professionnel de la santé 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

À quoi sert DIASTAT :

- DIASTAT est utilisé avec d'autres médicaments antiépileptiques pour favoriser le contrôle lors d'une augmentation de l'activité épileptique.
- DIASTAT de doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 2 ans.
- Si vous avez 60 ans ou plus, parlez à votre professionnel de la santé 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 fonctionne DIASTAT :

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.

Les ingrédients de DIASTAT sont :

Ingrédients médicinaux : Diazépam

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

DIASTAT se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

gel, 5 mg / mL, 10 mg / 2 mL et 15 mg / 3 mL.

N'utilisez pas DIASTAT dans les cas suivants :

- si vous êtes allergiques au diazépam ou à l'un des ingrédients non médicinaux contenus dans DIASTAT (voir **Les ingrédients de DIASTAT sont**).
- si 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 d'utiliser DIASTAT, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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, ou

- l'alcool,
- si vous avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience),
- si 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,
- si vous allaitez,
- si vous avez des problèmes aux reins, au foie ou respiratoires (asthme, pneumonie),
- si vous avec 60 ans et plus.

Autres mises en garde :

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 professionnel de la santé 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.

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

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- parlez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter DIASTAT, d'en réduire la dose ou de changer de médicament,
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité,
- informez **immédiatement** votre professionnel de la santé 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 professionnel de la santé si :

- 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 ou une coordination 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 spéciale ou une coordination, attendez de voir quelle sera votre réponse au DIASTAT.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Interactions médicamenteuses graves :

Les interactions médicamenteuses graves avec DIASTAT comprennent :

- somnolence importante
- difficultés respiratoires
- coma
- mort

Les produits suivants pourraient également interagir avec DIASTAT :

- 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 propanolol, 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 immunosuppressants (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 terfénadine).
- Les antipsychotiques (médicaments pour stabiliser les pensées et agissements) (tel que le phenothiazines).
- Les narcotiques (utilisés pour traiter la douleur).
- L'alcool.

Comment utiliser DIASTAT :

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

Surdose :

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 votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Effets secondaires possibles de l'utilisation DIASTAT :

Voici certains des effets secondaires 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.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- 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 à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
Peu fréquent			
Augmentation de l'acidité du sang et des tissus		√	
Convulsions : crises d'épilepsie, spasmes, tremblements ou convulsions, avec ou sans perte de conscience.		√	
Difficulté respiratoire		√	
Manque d'oxygène aux tissus corporels		√	
Troubles rénaux (problèmes rénaux sévères) : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage ou		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
des mains, enflements des pieds ou des chevilles, perte ou aucunes mictions, prise de poids			
Pneumonie (infection des poumons) : 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)			
Inconnue			
Surdose : 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.			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Sevrage : **Les symptômes graves comprennent les suivants :** **Catatonie :** sentiment de ne pas pouvoir bouger ou réagir **Delirium Tremens :** grave confusion, frissonnement, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive Sentiment de dépression **Dissociation :** sentiment d'être déconnecté de la réalité **Hallucinations :** voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles		√	

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Manie : comportement et pensées hyperactifs **Psychose :** croire à des choses qui n'existent pas **Convulsions :** (crises convulsives – dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables **Idées ou actes suicidaires** **Autres symptômes :** 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.			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à température ambiante contrôlée (15 et 30 ºC).

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.

Pour en savoir plus sur DIASTAT :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant www.bauschhealth.ca; ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent feuillet été rédigé par :

Bausch Health, Canada Inc.
2150 Boul. St-Elzéar Ouest
Laval, Québec, H7L 4A8
www.bauschhealth.ca

Date d'approbation : 2026-10-05