

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 DIASTAT®

gel de diazépam

Dispositif d'administration par voie rectale

5 mg/mL

Anticonvulsivant à base de benzodiazépine

Valeant Pharmaceuticals North America LLC  
400 Somerset Corporate Boulevard  
Bridgewater, New Jersey, É.-U.  
08807

Importateur/distributeur canadien :  
Valeant Canada S.E.C.  
Laval (Québec), Canada H7L 4A8

Date de révision :  
13 mai 2005

Mise à jour des adresses :  
16 février 2015

Numéro de contrôle : 098579

Diastat® est une marque déposée de Valeant Canada LP.

## Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b> | <b>3</b>  |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....                           | 3         |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....                               | 3         |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 4         |
| CONTRE-INDICATIONS .....  | 4         |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....                                     | 4         |
| EFFETS INDÉSIRABLES .....   | 7         |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                                      | 10        |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....  | 11        |
| SURDOSAGE.....  | 12        |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....                           | 12        |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....   | 15        |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....               | 15        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>                    | <b>16</b> |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                                    | 16        |
| ESSAIS CLINIQUES .....  | 17        |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....   | 17        |
| TOXICOLOGIE .....   | 18        |
| RÉFÉRENCES .....  | 18        |
| <br>  |           |
| <b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>           | <b>21</b> |

Dispositif d'administration par voie rectale DIASTAT®

gel de diazépam

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme posologique et concentration</b> | <b>Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants</b>  |
|------------------------------|---|---|
| rectale                      | gel 5 mg/mL                               | Alcool éthylique (10 %)<br><i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement.</i> |

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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.

**Gériatrie (> 60 ans) :**

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 (**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Pédiatrie (< 2 ans) :**

Les données tirées de l'expérience clinique laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population pédiatrique entraîne des différences en matière d'innocuité. Un bref exposé à ce sujet apparaît dans les sections appropriées (**ESSAIS CLINIQUES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**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 Formes posologiques, la Composition et le Conditionnement de la monographie de produit.
- DIASTAT<sup>®</sup> (gel de diazépam) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au diazépam. DIASTAT<sup>®</sup> (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.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Généralités**

DIASTAT<sup>®</sup> ne doit être administré que par des personnes s'occupant des patients lesquelles, selon l'avis du médecin prescripteur : 1) sont en mesure de faire la distinction entre les crises groupées (et [ou] des manifestations pouvant être annonciatrices de ces crises) et l'activité épileptique que manifeste habituellement le patient; 2) sont capables d'administrer un traitement par voie rectale et ont reçu une formation à cet égard; 3) sont bien au fait des manifestations épileptiques devant être traitées ou non par DIASTAT<sup>®</sup>; et 4) sont en mesure de surveiller la réponse clinique du patient et d'évaluer si cette réaction exige une évaluation immédiate par un professionnel de la santé.

**Carcinogénèse et mutagénèse**

Les données disponibles concernent l'usage chez l'animal seulement (voir la section **TOXICOLOGIE**)

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

### **Dépendance/tolérance**

Bien que le diazépam puisse engendrer une pharmacodépendance, on prévoit que DIASTAT® ne présente qu'un potentiel minime d'abus. Il est recommandé que les patients soient traités au DIASTAT® à intervalles d'au moins cinq jours et au plus cinq fois par mois.

En raison du risque d'accoutumance et de dépendance auquel elles sont exposées, les personnes prédisposées aux toxicomanies (tels les toxicomanes ou les alcooliques) doivent faire l'objet d'une surveillance attentive lorsqu'elles reçoivent du diazépam ou tout autre agent psychotrope.

L'arrêt soudain du traitement quotidien chronique au diazépam s'est traduit par des symptômes de retrait semblables à ceux que l'on observe avec le sevrage des barbituriques et de l'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements et sudation). Les symptômes de retrait les plus graves ne survenaient habituellement que chez les patients qui avaient reçu des doses excessives pendant une période prolongée. De façon générale, on a signalé des symptômes de retrait plus légers (p. ex., dysphorie et insomnie) suite à l'arrêt brusque d'un traitement continu de plusieurs mois à des doses thérapeutiques de benzodiazépines.

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.

### **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**

*Amoindrissement des facultés :* 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.

*Emploi concomitant d'autres déprimeurs du SNC:* Le diazépam exerçant un effet déprimeur sur le SNC, les patients doivent s'abstenir de consommer de l'alcool ou tout autre déprimeur 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).

### **Populations particulières**

**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®.

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

**Pédiatrie (< 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, DIASTAT® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois.

**Gériatrie (> 60 ans) :** Les effets de DIASTAT® (gel de diazépam) 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

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.

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

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 1- 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**

|   | <b>DIASTAT®<br/>n= 101</b> |                          | <b>Placebo<br/>n= 104</b> |                          |
|---|----------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
|   | <b>Tous<br/>n (%)</b>      | <b>Reliés*<br/>n (%)</b> | <b>Tous<br/>n (%)</b>     | <b>Reliés*<br/>n (%)</b> |
| <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>Metabolisme 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)                    |
| <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.

Les effets indésirables peu fréquents suivants n'ont pas été rapportés avec DIASTAT<sup>®</sup>, mais ils ont déjà été signalés avec l'administration de diazépam : dépression, trouble de l'élocution, syncope, constipation, changements dans la libido, rétention urinaire, bradycardie, collapsus cardiovasculaire, nystagmus, urticaire, neutropénie et ictère.

Des réactions paradoxales telles que états de surexcitation aigus, anxiété, hallucinations, augmentation de la spasticité musculaire, insomnie, rage, troubles du sommeil et stimulation ont été rapportées avec le diazépam; le cas échéant, cesser l'administration de DIASTAT<sup>®</sup>.

### **Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1%)**

**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.

**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.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

#### **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 déprimeurs 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 déprimeurs du SNC, peut potentialiser les effets déprimeurs 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.

### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Chez les patients âgés et affaiblis, il est recommandé de diminuer la posologie pour réduire les risques d'ataxie ou de sédation excessive.
- 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.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

#### **Calcul de la dose prescrite**

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

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

Comme DIASTAT<sup>®</sup> est présenté en doses unitaires fixes de 5, 10, 15 et 20 mg, on obtient la dose prescrite en arrondissant à la dose unitaire supérieure. Les tableaux ci-après présentent les fourchettes de 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.

| 2-5 ans<br>0.5 mg/kg |           | 6-11 ans<br>0.3 mg/kg |           | 12+ ans<br>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        |

Une dose de 2,5 mg est offerte à titre de dose d'appoint. Cette dose peut être prescrite à la discrétion du médecin dans le cas où il faut un ajustement posologique plus précis que ce que l'on peut obtenir en utilisant l'une des quatre doses standard. La dose de 2,5 mg peut également être utilisée à titre de remplacement partiel lorsque la première dose est en partie expulsée par le patient.

### **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.

### **Administration**

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour les renseignements généraux.

### **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 **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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **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  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) de type A (GABA<sub>A</sub>). 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.

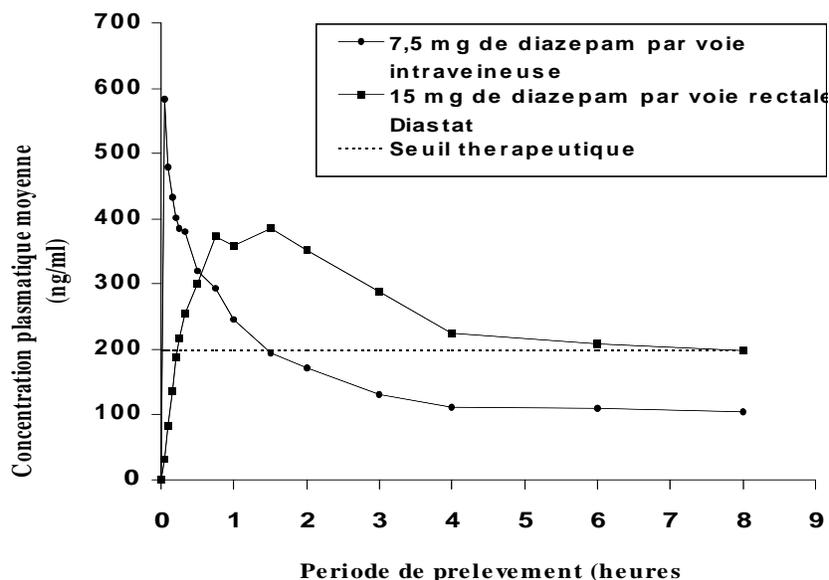
Le site de liaison aux benzodiazépines est associé au récepteur GABA<sub>A</sub>. Le diazépam se lie à ce site et stimule les effets du GABA en amenant celui-ci à se lier plus fortement au récepteur

GABA<sub>A</sub>, 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.

## Pharmacocinétique

### **Absorption et distribution :**

L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du diazépam ont été bien caractérisés. Le diazépam se lie fortement aux protéines, le taux de liaison se situant entre 96,8 % et 98,6 %. Après l'administration de DIASTAT<sup>®</sup> (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 DIASTAT<sup>®</sup> 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. 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 ( $T_{max}$ ) 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 indécélables. 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 glucuroconjugaison. 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.

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** 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, DIASTAT® n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 6 mois.

**Gériatrie :** Les effets de DIASTAT® (gel de diazépam) 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.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

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

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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-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 cinq présentations ci-dessous :

| <b>Dose de diazépam (mg)</b> | <b>Taille de l'extrémité rectale</b> | <b>Code DIN</b> |
|------------------------------|--------------------------------------|-----------------|
| <b>2,5</b>                   | <b>Pédiatrique (4,4 cm)</b>          | <b>02238162</b> |
| <b>5,0</b>                   | <b>Pédiatrique (4,4 cm)</b>          | <b>02238162</b> |
| <b>10,0</b>                  | <b>Universel (4,4 cm)</b>            | <b>02238162</b> |
| <b>15,0</b>                  | <b>Adulte (6,0 cm)</b>               | <b>02238162</b> |
| <b>20,0</b>                  | <b>Adulte (6,0 cm)</b>               | <b>02238162</b> |

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.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

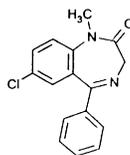
#### Substance pharmaceutique

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 : Son poids moléculaire est de 284,75

Formule développée :



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

#### ESSAIS CLINIQUES

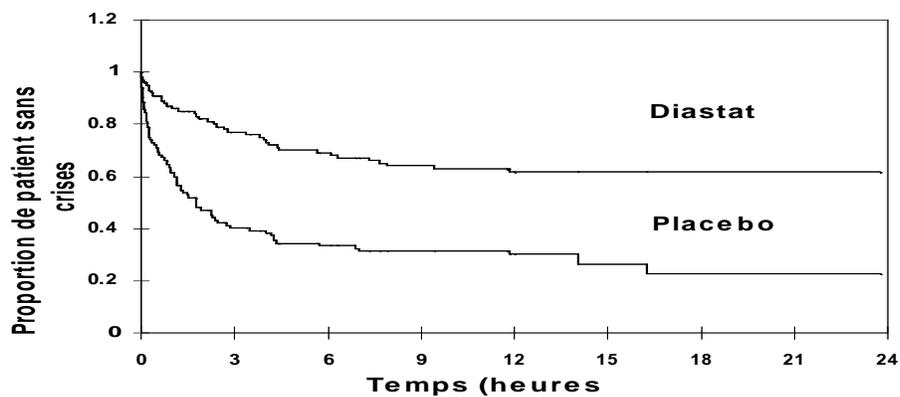
L'utilité de DIASTAT® (gel de diazépam) comme mesure thérapeutique d'appoint lors de périodes d'intensification de l'activité épileptique a été établie dans deux études cliniques adéquates et bien contrôlées chez des enfants et des adultes. Ces études ont confirmé l'efficacité du diazépam par voie rectale comme traitement des crises aiguës telle qu'elle a été établie dans de nombreux rapports scientifiques. La première étude à double insu a permis de comparer des doses successives de DIASTAT® et d'un placebo chez 91 patients (47 enfants, 44 adultes). La première dose a été administrée au début d'un épisode déterminé. 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. 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 ( $p < 0,0001$ ).

Dans une autre étude à double insu, on a comparé des doses uniques de DIASTAT® et d'un placebo chez 114 patients (53 enfants, 61 adultes). La dose a été administrée au début d'un

épisode déterminé et les patients ont été observés pendant 12 heures. DIASTAT<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> plus efficace que le placebo ( $p = 0,018$ ). Enfin, les chercheurs ont également évalué l'efficacité de DIASTAT<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>. Cette analyse des données groupées des deux études à double insu et à contrôle placebo confirme que l'effet anticonvulsivant de DIASTAT<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> pour le traitement d'épisodes d'activité épileptique accrue. Les épisodes pouvaient être traités par DIASTAT<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> avec le temps.

#### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Référez à la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour les détails concernant le mécanisme 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 DIASTAT® par voie rectale (gel de diazépam) à des lapins.

## **TOXICOLOGIE**

### **Carcinogénèse, mutagénèse et atteinte de la fertilité**

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.

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

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 DIASTAT® (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.

## **RÉFÉRENCES**

1. Agurell S, Berlin A, Ferngren H, Hellstrom B. Plasma levels of diazepam after parenteral and rectal administration in children. *Epilepsia*, 1975, 16: 277-283.
2. Burdette D.E., Browne T.R. Benzodiazepines. In: Dam M. and Gram L. eds. *Comprehensive Epileptology*. New York Raven Press, 1991; 547-61.
3. Camfield C.S., Camfield P.R., Smith E., Dooley J.M. Home use of rectal diazepam to prevent status epilepticus in children with convulsive disorders. *J Child Neurol* 1989; 4:125-6.
4. Consensus Statement of Expert Panel to Discuss Classification of Acute Repetitive Seizures and Safety of Rectally Administered Diazepam.
5. Daugbjerg P, Brems M, Mai J et al. Intermittent prophylaxis in febrile convulsions: Diazepam or valproic acid? *Acta Neurol Scand*, 1990, 82: 17-20.
6. Franzoni E, Carboni C, Lambertini A. Rectal diazepam: A clinical and EEG study after a single dose in children. *Epilepsia*, 1983, 24: 35-41.

7. Garofalo E.A., Hirschorn K.A, Komarynski M.A. Improved control of seizure clusters with rectal diazepam and lorazepam. *Clevel Clin J Med.* 1989;56(Suppl. Part2):S-277.
8. Gonzalez RC. Emergency care of convulsions and the prevention of the epileptic status with rectal diazepam administered by parents. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 1991, 48: 469-473. (Spanish)
9. Harvey S. Hypnotics and sedatives. In: Gilman A., Goodman L., Rall T., et al. eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Seventh Edition.* 7th ed. New York Macmillan Publishing Company, 1985; 339-71.
10. Hauser W.A., Hesdorffer D.C. Pregnancy and Teratogenesis. In: *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences.* Epilepsy Foundation of America, 1990; 147-96.
11. Hoppu K., Santavuori P. Diazepam rectal solution for home treatment of acute seizures in children. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70:369-72.
12. Kalra A, Chaturvedi N, Vashishtha VM et al. Per rectal diazepam therapy in convulsive disorders. *Indian Pediatr*, 1992, 29: 975-978.
13. Kamayachi S, Hashimoto K, Fujino O, et al. Serum levels of diazepam following rectal administration of suppositories and solutions. *Brain Develop*, 1982, 4: 160.
14. Knudsen F.U. Plasma-diazepam in infants after rectal administration in solution and by suppository. *Acta Paediatr Scand* 1977; 66:563-7.
15. Knudsen F.U. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. anticonvulsant effect and side effects. *Arch Dis Child* 1979; 54:855-7.
16. Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr*, 1985, 106: 487-490.
17. Kriel R.L., Cloyd J.C., Hadsall R.S., Carlson A.M., Floren K.L., Jones-Saete C.M. Home use of rectal diazepam for cluster and prolonged seizures: efficacy, adverse reactions, quality of life, and cost analysis. *Pediatr Neurol* 1991; 7:13-7.
18. Krumholz A., Grufferman S., Orr S., Stern B.J. Seizures and seizure care in an emergency department. *Epilepsia* 1989; 30(2):175-81.
19. Langslet A, Meberg A, Bredesen JE, Lunde PKM. Plasma concentrations of diazepam and N-desmethyldiazepam in newborn infants after intravenous, intramuscular, rectal, and oral administration. *Acta Paediatr Scand*, 1978, 67: 699-704.

20. Lombroso C.T. Intermittent home treatment of status and clusters of seizures. *Epilepsia* 1989; 30 Suppl 2:S11-4.
21. Macdonald R.L., Kelly K.M. Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl 5):S1-8.
22. Milligan N., Dhillon S., Richens A., Oxley J. Rectal diazepam in the treatment of absence status: a pharmacodynamic study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981; 44:914-7.
23. Minagawa K, Miura H, Kaneko T, Sudo Y. Plasma concentrations of diazepam and N-desmethyldiazepam in infants with febrile convulsion after single rectal administrations of diazepam suppositories or solutions. *Brain and Development (JPN)*, 1982, 14: 11-19.
24. Minagawa K, Miura H, Mizuno S, Shirai H. Pharmacokinetics of rectal diazepam in the prevention of recurrent febrile seizures. *Brain Dev*, 1986, 8: 53-59.
25. Olsen R.W. Antiepileptic actions of benzodiazepines. In: Faingold C.L. and Fromm G.H. eds. *Drugs for control of epilepsy: Actions on neuronal networks involved in seizure disorders*. Boca Raton, FL CRC Press, 1992; 464-76.
26. Rall T.W., Schleifer L.S. Drugs Effective in the Therapy of the Epilepsies. In: Gilman A.G., Goodman L.S., Rall T.W., et al. eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Seventh ed. New York MacMillan Publishing Company, 1985; 464-7.
27. Remy C, Jourdil N, Villemain D et al. Intrarectal diazepam in epileptic adults. *Epilepsia*, 1992, 33: 353-358.
28. Schmidt D. Benzodiazepines. Diazepam. In: Levy R., Mattson R., Meldrum B., et al. eds. *Antiepileptic Drugs*. Third ed. New York Raven Press, Ltd. 1989; 735-64.
29. Seigler R.S. The administration of rectal diazepam for acute management of seizures. *J Emerg Med* 1990; 8:155-9.
30. Treiman D.M. Current treatment strategies in selected situations in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl. 5):S17-23.
31. Watson HR. A diazepam rectal solution for home or institutional treatment of status epilepticus in children and adults. *Aust J Hosp Pharm*, 1988, 18: 333-339.
32. Woods JH, Katz JL, and Winger G. Benzodiazepines: Use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev* 1992; 44(2):151-347

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOMMATEUR**

 **DIASSTAT®** dispositif d'administration par voie rectale  
gel de diazépam

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de DIASSTAT® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas**

tous les renseignements pertinents au sujet de DIASTAT®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire ce dépliant avant de débiter l'utilisation de DIASTAT®. Il peut répondre à certaines questions que vous avez et vous aider à comprendre comment utiliser DIASTAT® pour obtenir les meilleurs résultats. Toutefois, le présent dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de DIASTAT® et ne remplace pas les instructions de votre médecin. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

### Les raisons d'utiliser ce médicament :

DIASTAT® (gel de diazépam) est un gel de diazépam pour administration par voie rectale dans le traitement de patients épileptiques ne répondant pas à la médication, soumis à des schémas stables d'antiépileptiques et qui doivent à l'occasion recourir au diazépam pour favoriser le contrôle lors d'une augmentation de l'activité épileptique.

### Les effets de ce médicament :

À des doses faibles, le diazépam diminue la propagation des crises à partir du site actif (ou foyer) épileptique vers les neurones avoisinants. Aux fortes doses thérapeutiques, le diazépam peut également supprimer les crises au foyer épileptique lui-même.

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.

### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

DIASTAT® ne devrait pas être utilisé chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier (voir Les ingrédients non médicinaux importants sont).

DIASTAT® 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 fermé.

L'ingrédient médicinal est :  
diazépam

### Les ingrédients non médicinaux importants sont :

propylèneglycol, alcool éthylique (10 %), hydroxypropylméthylcellulose, benzoate de sodium, alcool benzylique (1,5 %), acide benzoïque et eau.

### Les formes posologiques sont :

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-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, ci-après appelé Pédiatrique, Universel ou Adulte. DIASTAT® est offert dans les cinq présentations suivantes:

| Dose de diazépam (mg) | Taille de l'extrémité rectale |
|-----------------------|-------------------------------|
| 2,5                   | Pédiatrique (4,4 cm)          |
| 5,0                   | Pédiatrique (4,4 cm)          |
| 10,0                  | Universel (4,4 cm)            |
| 15,0                  | Adulte (6,0 cm)               |
| 20,0                  | 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.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser DIASTAT® si :

- Vous souffrez de glaucome à angle fermé.
- Vous êtes enceintes ou vous êtes en âge de concevoir. DIASTAT® devrait être utilisé lors de la grossesse seulement si les bienfaits potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.
- Vous allaitez.
- Vous avez des problèmes aux reins, au foie ou respiratoires (asthme, pneumonie).
- Vous avez une histoire présente ou passée de consommation d'alcool ou de drogue.
- Vous êtes allergiques au diazépam ou à un de ses ingrédients non-médicinaux.

Vous ne devriez pas vous engager dans des tâches qui nécessitent une vigilance totale comme opérer de la machinerie, conduire un véhicule motorisé ou rouler à bicyclette après l'utilisation de DIASTAT®.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aviser votre médecin et votre pharmacien à propos de toute médication que vous utilisez, incluant les médicaments en vente libre et les produits naturels.

Une interaction médicamenteuse pourrait survenir entre le diazépam et les médicaments suivants : cimétidine, quinidine, tranlycypromine, rifampicine, kétoconazole, clotrimazole, carbamazépine, phénytoïne, dexaméthasone, phénobarbital, oméprazole, propranolol, imipramine, cyclosporine, paclitaxel, terfénabine, théophylline, warfarine, cimétidine, phénothiazines, narcotiques, barbituriques, inhibiteurs de MAO et les autres antidépresseurs et le valproate.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

La dose habituelle de **DIASTAT®** sera déterminée par votre médecin.

**Surdose :** Les symptômes lors de surdosage peuvent inclure entre autres de la somnolence, de la confusion, la perte de conscience et une diminution des réflexes. En cas de surdosage, contactez votre médecin ou présentez vous à l'hôpital le plus près ou à une salle d'urgence.

**Dose oubliée :** Ne s'applique pas.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Lors des études cliniques, l'effet indésirable le plus fréquent était la somnolence. D'autres effets moins fréquents ont aussi été observés tels que des étourdissements, des céphalées, de la douleur, de la diarrhée, sensation de bien-être et d'euphorie, maladresse et anxiété. De plus, des troubles du mouvement, de la faiblesse, le hoquet et les vertiges ont été rapportés.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

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

**SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345  
 Télécopieur sans frais : (866) 678-6789  
 Par courriel : [cadrmp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmp@hc-sc.gc.ca)

Par courrier courant :  
 Centre nationale des EI  
 Division de l'information sur l'innocuité  
 et l'efficacité des produits de santé commercialisés  
 Direction des produits de santé commercialisés  
 Pré Tunney, IA : 0701C  
 Ottawa (ON) K1A 0K9

*REMARQUE : Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé à :  
<http://webprod.hc-sc.gc.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>  
 ou en communiquant avec :  
 Valeant Canada S.E.C.  
 2150 boulevard St-Elzéar ouest  
 Laval (Québec) H7L 4A8  
 1 800 361-4261

Ce dépliant a été rédigé par :  
 Valeant Pharmaceuticals North America LLC

Dernière révision : 13 mai 2005.  
 Mise à jour des adresses : 16 février 2015

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

| Symptôme / effet       |   | Consultez votre médecin ou votre pharmacien  |                   | Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien |
|------------------------|---|--|-------------------|---|
|                        |   | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas |   |
| Fréquent               | aucun   |  |                   |   |
| Peu fréquent           | Augmentation de l'acidité du sang et des tissus |  | √                 |   |
|                        | Convulsions                                     |  | √                 |   |
|                        | Difficulté respiratoire                         |  | √                 |   |
|                        | Manque d'oxygène aux tissus corporels           |  | √                 |   |
|                        | Trouble rénal                                   |  |                   |   |
|                        | Pneumonie                                       |  | √                 |   |
| Stupeur (Inconscience) |   |  | √                 |   |

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de **DIASTAT®**, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*