ANSM - Mis à jour le : 19/01/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VALIUM 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Diazépam..... 10,0000 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route). L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.

Dose

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

La posologie habituelle chez l'adulte dans l'anxiété est de 5 à 20 mg par jour. En psychiatrie: 20 à 40 mg par jour.

Pour de faibles posologies, les formes dosées à 2 mg ou 5 mg sont les mieux adaptées.

Chez l'enfant : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

Chez l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique léger à modéré : il est nécessaire de réduire la posologie de diazépam à la dose la plus faible possible (de moitié, par exemple).

Chez le sujet âgé : la plus faible dose possible de diazépam doit être utilisée (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte, par exemple). L'effet pharmacologique des benzodiazépines apparaît plus important chez le sujet âgé que chez le sujet jeune à des concentrations

plasmatiques similaires.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique: traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie hépatique),
- myasthénie.
- Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées pour le traitement principal d’une psychose.

Risque lié à l’utilisation concomitante d’opioïdes

L’utilisation concomitante de VALIUM et d’opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que VALIUM avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d’autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire VALIUM en même temps que des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu'ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Utilisation concomitante d'alcool / agents dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de Valium et d'alcool (éthanol) (boisson alcoolisée ou médicaments contenant de l'alcool) et/ou de dépresseurs du système nerveux central doit être évitée.

Cette association est susceptible d'augmenter les effets cliniques de Valium, pouvant entrainer une sédation sévère, une dépression respiratoire et/ou cardiovasculaire, importante sur le plan clinique (voir rubrique 4.5).

Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant

La présence d'une somnolence ou d'une hypotonie doivent faire rechercher une infection du système nerveux central avant de l'attribuer au diazépam.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne le Valium, les causes de ces aggravations peuvent être: un choix de médicament mal approprié vis-à-vis des crises ou du syndrome épileptique du patient, une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Tolérance pharmacologique

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Dépendance

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychologique (voir rubrique 4.8). Le risque de pharmacodépendance augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. Le risque est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont été rapportés, notamment chez des patients abusant d'autres substances médicamenteuses ou non. VALIUM doit être utilisé avec extrême précaution chez les patients ayant des antécédents de dépendance médicamenteuse ou non, y compris alcoolique.

Sevrage

Une fois qu'une dépendance physique s'est installée, l'arrêt brutal du traitement entrainera un phénomène de sevrage et de rebond.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, diarrhée, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares: agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation,

déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

Lors de l'utilisation de benzodiazépines à longue durée d'action, il est important d'informer le patient que le passage à une benzodiazépine de courte durée d'action peut entraîner l'apparition de symptômes de sevrage.

Phénomène de rebond

Ce syndrome transitoire peut se manifester à l'arrêt du traitement par la réapparition, sous une forme accentuée, des symptômes d'anxiété et d'insomnie qui avaient motivés le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions, comme des modifications de l'humeur, une anxiété, des troubles du sommeil, et une nervosité. Comme le risque de phénomènes de rebond/ sevrage est plus élevé après l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la posologie.

Amnésie et altérations des fonctions psychomotrices

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Cette amnésie peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose.

Troubles du comportement et réactions paradoxales

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, agressivité, colère,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de:

- comportement inhabituel pour le patient,

- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,

- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement. Les réactions paradoxales sont plus susceptibles de se produire chez l'enfant et le sujet âgé.

Insuffisance hépatique légère à modérée

Les benzodiazépines sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, aigue ou chronique car elles peuvent contribuer à la survenue d'épisodes d'encéphalopathie hépatique chez l'insuffisant hépatique sévère (voir rubrique 4.3). Des précautions particulières doivent être mises en œuvre lors de l'administration de VALIUM chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Risque d'accumulation

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Sujet âgé

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Il convient d'utiliser la plus faible dose possible chez le sujet âgé (la moitié de la dose recommandée chez l'adulte par exemple).

Précautions d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Modalités d'arrêt progressif du traitement

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible. L'utilisation chez l'enfant doit rester exceptionnelle.

La tolérance et l’efficacité de Valium n’ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois. Par conséquent, Valium doit être utilisé avec une extrême prudence chez ces patients et uniquement en cas d’absence d’alternatives thérapeutiques.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou insuffisant hépatique léger à modéré

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, à la plus faible dose possible (de moitié par exemple) (voir rubrique 4.2).

Insuffisant respiratoire

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A et du CYP2C19 peuvent conduire à une sédation augmentée et prolongée et des effets anxiolytiques. Ces modifications sont susceptibles d’exacerber les effets du diazépam chez les patients qui souffrent d’une sensibilité augmentée (par exemple, en raison de leur âge, d’une fonction hépatique diminuée ou d’un traitement à base de médicaments qui perturbent l’oxydation).

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l’utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Cimétidine ? 800 mg/j

Risque accru de somnolence.

Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne (et par extrapolation, fosphénytoïne)

Variations imprévisibles: les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent augmenter, avec signes de surdosage, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques du diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique, dosage plasmatique lorsque cela est possible de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie.

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central: dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution); neuroleptiques; barbituriques; autres anxiolytiques; hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; baclofène; thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques: risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l’utilisation de machines.

+ Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse contient de puissants inhibiteurs du CYP3A4. L’administration orale du diazépam avec du jus de pamplemousse plutôt qu’avec de l’eau a été associée à une forte augmentation de l’exposition au produit (3,2 fois l’ASC ; 1,5 fois la C_{max}) ainsi qu’à un allongement du T_{max}.

+ Dérivés azolés antifongiques

Les dérivés azolés antifongiques inhibent les voies du CYP3A4 et du CYP2C19 et provoquent une augmentation de l’exposition au diazépam (le rapport d’ASC du diazépam est de 2,5 pour le fluconazole et de 2,2 pour le voriconazole) et une prolongation de la demi-vie d’élimination du diazépam (allant de 31 h à 73 h avec le fluconazole et de 31 h à 61 h avec le voriconazole). L’influence des antifongiques sur les concentrations de diazépam n’a été observée que 4 heures ou plus suivant l’administration. D’après les évaluations des performances psychomotrices, l’itraconazole produit un effet plus modéré qui n’est associé à aucune interaction avec le diazépam qui soit cliniquement significative.

+ Fluvoxamine

La fluvoxamine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, est également à l’origine de l’inhibition des deux voies de dégradation du diazépam. De plus, elle augmente non seulement l’exposition au diazépam de 180 % tout en prolongeant sa demi-vie d’élimination de 51 h à 118 h. De plus, elle augmente également l’exposition au métabolite desméthyl ainsi que le délai nécessaire avant l’obtention de son état d’équilibre.

+ Fluoxétine

La fluoxétine a présenté un effet plus modéré sur l’ASC du diazépam (augmentation d’environ 50 %) et elle n’a eu aucune incidence sur la réponse psychomotrice étant donné que les deux concentrations de diazépam et de desméthyl-diazépam ont présenté des valeurs similaires avec

ou sans fluoxétine.

+ Contraceptifs oraux combinés

Il semblerait que les contraceptifs hormonaux combinés réduisent la clairance (de 67 %) et prolongent la demi-vie d'élimination (de 47 %) du diazépam. Les troubles psychomoteurs dus au diazépam chez les femmes sous contraceptifs peuvent être plus importants au cours de la période d'interruption (soit, pendant les 7 jours de menstruations). Les benzodiazépines sont susceptibles d'augmenter l'incidence de métrorragies chez les femmes sous contraceptifs hormonaux. Aucun échec de contraception n'a été observé.

+ Oméprazole

L'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons également responsable de l'inhibition du CYP2C19 et du CYP3A4, a augmenté respectivement l'ASC et la demi-vie du diazépam respectivement de 40 % et de 36 %, lorsqu'il était administré à une dose de 20 mg une fois par jour et de 122 % et 130 %, lorsqu'il était administré à une dose de 40 mg une fois par jour. Il a également réduit le temps d'élimination du desméthyl-diazépam. L'effet de l'oméprazole n'a pas été observé chez les patients présentant un métabolisme lent du CYP2C19 ; il a uniquement été observé chez les sujets présentant un métabolisme rapide du CYP2C19.

+ Esoméprazole

L'ésoméprazole (mais pas le lansoprazole ni le pantoprazole) est susceptible d'entraîner une inhibition du métabolisme du diazépam aussi élevée que celle de l'oméprazole.

+ Disulfirame

Le disulfirame inhibe le métabolisme du diazépam (diminution moyenne de 41 % de la clairance et augmentation de 37 % de la demi-vie) et probablement celui des métabolites actifs du diazépam. Une augmentation des effets sédatifs peut s'ensuivre.

+ Traitements antituberculeux

Les traitements antituberculeux peuvent modifier la distribution du diazépam. En présence d'isoniazide, l'exposition moyenne au diazépam (ASC) ainsi que sa demi-vie entrainent une augmentation (d'environ 33 à 35 %). Les modifications les plus importantes ont été observées chez les patients qui présentaient un phénotype d'acétylation lente.

+ Diltiazem

Le diltiazem, un inhibiteur des canaux calciques. Il est également un substrat des mêmes isoenzymes du CYP que le diazépam ainsi qu'un inhibiteur du CYP3A4. Il, augmente l'ASC (d'environ 25 %) et prolonge la demi-vie (d'environ 43 % chez les patients bénéficiant d'un métabolisme rapide du CYP2C19) du diazépam en produisant peu de variations entre les sujets possédant différents phénotypes du CYP2C19. En présence de diltiazem, l'exposition au desméthyl-diazépam peut également augmenter.

+ Idélalisib

Le métabolite principal de l'idélalisib est un puissant inhibiteur du CYP3A4. Il augmente les concentrations sériques de diazépam nécessitant une réduction de la dose.

+ Modafinil et armodafinil

Le modafinil et l'armodafinil, médicaments psychostimulants, induisent le CYP3A4 et inhibent le CYP2C19. Ils sont susceptibles d'augmenter le temps d'élimination du diazépam et ainsi de provoquer une sédation excessive.

+ Rifampicine

La rifampicine est un puissant inhibiteur du CYP3A4 qui produit également un important effet La rifampicine est un inhibiteur puissant du CYP3A4 qui produit un effet important sur la voie du CYP2C19. L'administration de rifampicine à une dose de 600 mg par jour pendant 7 jours a été associée à une augmentation de la clairance du diazépam (4,3 fois) et à une diminution de l'ASC (- 77 %). L'exposition des métabolites du diazépam a également été réduite. Le doublement de la dose journalière de rifampicine, ne s'est pas accompagné d'une augmentation de l'effet.

+ Carbamazépine

La carbamazépine est un inducteur connu du CYP3A4. Elle augmente de 3 fois l'élimination du diazépam tout en augmentant les concentrations de son métabolite.

+ Aliments et anti-acides

Les aliments et les antiacides peuvent diminuer le taux mais pas le temps d'absorption du diazépam contenu dans les comprimés. Ce facteur peut provoquer une baisse des effets thérapeutiques en cas de dose unique mais il n'a aucune influence sur les concentrations obtenues à l'état d'équilibre en cas de doses répétées.

+ Prokinétiques

Les médicaments prokinétiques augmentent la vitesse d'absorption du diazépam.

+ Métoclopramide

Le métoclopramide administré par voie intraveineuse, et non par voie orale, augmente la vitesse d'absorption du diazépam ainsi que la concentration maximale obtenue après administration orale du diazépam.

+ Les narcotiques

Les narcotiques (morphine, péthidine) diminuent la vitesse d'absorption et réduisent les concentrations maximales du diazépam administré par voie orale.

+ Opioïdes :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que VALIUM avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur cumulatif sur le système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1° trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2° et/ou 3° trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation du diazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription du diazépam à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par diazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La conduite de véhicules est formellement déconseillée compte-tenu du risque possible de somnolence.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont la fatigue, la somnolence et la faiblesse musculaire. Ils sont dose-dépendants. Ces effets apparaissent principalement en début de traitement et ont tendance à disparaitre en cas d'administration prolongée.

Affections du système nerveux

- Ataxie, dysarthrie, troubles de l'élocution, céphalées, tremblements, vertiges, diminution de la vigilance.

- Une amnésie antérograde peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmente avec la dose. L'amnésie peut être associée à un comportement anormal.

Affections psychiatriques

- Réactions paradoxales telles que troubles du comportement, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, colère, cauchemars, hallucinations, psychoses. Des comportements anormaux peuvent survenir avec l'utilisation de benzodiazépines. Si ces effets surviennent, le traitement doit être arrêté. Ils apparaissent plus fréquemment chez les enfants et les sujets âgés.

- Etat confusionnel, diminution des émotions, dépression, modification de la libido.

- L'utilisation prolongée (même à des doses thérapeutiques) peut conduire à une dépendance physique avec un phénomène de rebond, ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

- Des cas d'abus de benzodiazépines ont été rapportés notamment chez des personnes abusant de plusieurs substances médicamenteuses ou non (Voir Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- Des cas de chutes et de fractures ont été rapportés chez des patients traités par benzodiazépine. Ce risque augmente lors de l'utilisation concomitante de sédatifs (incluant les boissons alcoolisées) et chez les personnes âgées.

Affections gastro-intestinales

- Nausées, bouche sèche ou hypersalivation, constipation et autres troubles gastro-intestinaux.

Affections oculaires

- Diplopie, vision trouble.

Affections vasculaires

- Hypotension.

Investigations

- Une augmentation des phosphatases alcalines et de très rares cas d'augmentation des transaminases ont été rapportés.

- Fréquence cardiaque irrégulière

Affections du rein et des voies urinaires

- Incontinence, rétention d'urine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Eruptions cutanées.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Vertiges.

Affections cardiaques

- insuffisance cardiaque.

Affections respiratoires

- Dépression respiratoire y compris insuffisance respiratoire.

Troubles hépatobiliaires

- Très rares cas de jaunisse

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les benzodiazépines s'accompagnent souvent d'une somnolence, d'une ataxie, d'une dysarthrie et d'un nystagmus.

Un surdosage par Valium menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio- respiratoire et un coma.

Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.

Traitement

Surveiller les signes vitaux du patient et instaurer des mesures de soutien en fonction de l'état clinique du patient. Les patients peuvent notamment avoir besoin d'un traitement symptomatique des effets cardio-respiratoires et neurologiques centraux.

La poursuite de l'absorption du médicament doit être évitée au moyen d'une méthode appropriée, par exemple l'administration de charbon activé dans un délai de 1 à 2 heures en l'absence de contre- indication. L'administration de charbon activé doit impérativement s'accompagner d'une protection des voies aériennes chez les patients somnolents. En cas d'ingestion mixte, un lavage gastrique peut être envisagé, mais pas de manière systématique.

En cas de dépression sévère du SNC, envisager l'utilisation de flumazénil, antagoniste des benzodiazépines.

Celui-ci ne doit être administré que sous étroite surveillance. Le flumazénil ayant une demi-vie courte (environ une heure), les patients devront être surveillés après la disparition de ses effets. Le flumazénil doit être utilisé avec une extrême prudence en présence de médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (les antidépresseurs tricycliques par exemple). Consulter l'information de prescription du flumazénil pour plus d'informations sur le bon usage de ce médicament.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA01 (N: système nerveux central).

Le diazépam appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe: myorelaxante, anxiolytique, sédative, hypnotique, anticonvulsivante et amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption du diazépam est rapide: le Tmax est compris entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité est élevée et comprise entre 80 et 100 %.

Distribution

Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Biotransformation et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (0,1 %) de produit inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuronoconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Interactions pharmacocinétiques :

Le métabolisme oxydatif du diazépam, conduisant à la formation de N-déméthyldiazépam, de 3 hydroxydiazépam (tenazépam) et d'oxazépam, est médié par les isoenzymes CYP2C19 et CYP3A du cytochrome P450.

Comme l'a montré une étude in vitro, la réaction d'hydroxylation est réalisée principalement par l'isoforme CYP3A tandis que la N-déméthylation est médiée à la fois par le CYP3A et CYP2C19.

Les résultats des études in vivo chez des volontaires humains ont confirmé les observations in vitro.

En conséquence, les substrats qui sont des modulateurs du CYP3A et CYP2C19, peuvent potentiellement modifier la pharmacocinétique du diazépam.

Populations à risque

- Sujet âgé: le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.

- Insuffisant hépatique: on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.

- Femme enceinte: le volume de distribution et la demi-vie du diazépam sont augmentés.

5.3. Données de sécurité préclinique

Le potentiel cancérogène du diazépam a été étudié chez la souris et le rat traités par voie orale à une dose de 75 mg/kg/jour pendant 80 et 104 semaines respectivement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs hépatocellulaires a été observée chez la souris male. Aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris femelle ou le rat.

Il a été montré que le diazépam avait un potentiel tératogène chez la souris à des doses de 45 mg/kg/jour et supérieures (3,6 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 1 mg/kg sur une base en mg/m2) ainsi que chez le hamster à la dose de 280 mg/kg/jour (38 fois la dose maximale recommandée chez l'homme).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, amidon de maïs, stéarate de magnésium, indigotine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ATNAHS PHARMA NETHERLANDS B.V.

COPENHAGEN TOWERS

ØRESTADS BOULEVARD 108, 5.TV

DK-2300 KØBENHAVN S

DANEMARK

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 311 127-2 3 : 30 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).
- 34009 554 438-3 4 : 100 comprimés sécables sous plaquettes (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Durée de prescription limitée à 12 semaines.