

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

phl-LORAZEPAM

Comprimés de lorazépam, USP

0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Anxiolytique – Sédatif

PHARMEL INC.

6111 ave Royalmount, bureau 100
Montréal, Québec, Canada
H4P 2T4

Date de révision :

13 juillet 2016

Numéro de contrôle de la présentation: 195775

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 *phl*-LORAZEPAM
Comprimés de lorazépam, USP
0,5 mg, 1 mg et 2 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique – Sédatif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le lorazépam est une benzodiazépine active qui exerce une action dépressive sur le système nerveux central (SNC). Il possède des propriétés anxiolytiques et sédatives utiles pour le soulagement symptomatique de l'anxiété pathologique des patients souffrant de troubles anxieux entraînant une incapacité fonctionnelle considérable. Cependant, le lorazépam n'est pas indiqué dans le traitement de l'anxiété réactionnelle.

Le lorazépam possède également une action anticonvulsivante.

Le lorazépam est rapidement absorbé après l'administration orale, les concentrations plasmatiques moyennes maximales du lorazépam à l'état libre étant atteintes après 2 heures (entre 1 et 6 heures).

Le lorazépam se transforme rapidement en un glucuronide n'ayant pas d'activité psychopharmacologique démontrable et il est excrété principalement dans l'urine. De très faibles quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées de l'urine et du plasma.

La demi-vie plasmatique du lorazépam est de 12 à 15 heures, celle du glucuronide étant de 16 à 20 heures. Le médicament est excrété en majeure partie (88 %) dans l'urine, dont 75 % sous forme de glucuronide. Avec des concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

On a signalé des cas d'amnésie antérograde, soit une absence de mémoire des événements

survenus pendant l'effet du médicament, qui semble être en fonction de la dose.

Une étude de biodisponibilité comparant deux différentes formulations de lorazépam a été réalisée. Les données de pharmacocinétique et de biodisponibilité du phl-LORAZEPAM ont été mesurées chez des volontaires à l'état de jeûne après qu'une dose unique de 4 mg (2 comprimés x 2 mg) de phl-LORAZEPAM soit administrée. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

Lorazépam (2 comprimés x 2 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (ng.h/mL)	611,66 637,69 (31,1)	577,73 601,05 (29,9)	106	102-110
ASC _{0-72 h} (ng.h/mL)	657,18 686,43 (31,7)	620,08 645,16 (30,0)	106	102-110
C _{MAX} (ng.h/mL)	35,26 35,57 (13,3)	32,52 32,80 (13,7)	108	---
T _{MAX} [§] (h)	1,80 (44,8)	2,40 (48,7)	---	---
T _{1/2} ² (h)	14,84 (22,2)	14,09 (25,0)	---	---

* Comprimé de phl-LORAZEPAM à 2 mg (Pharmel inc.)

† Comprimé d'ATIVAN^{MD} à 2 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc), a été acheté au Canada.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

² Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

phl-LORAZEPAM (lorazépam) est utilisé pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

Il est aussi utile comme traitement d'appoint pour le soulagement de l'anxiété excessive pouvant

survenir avant les interventions chirurgicales.

L'anxiété et le stress associés aux tensions de la vie quotidienne ne nécessitent habituellement pas de traitement par anxiolytiques.

CONTRE-INDICATIONS

phl-LORAZEPAM (lorazépam) est contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome aigu à angle fermé et chez ceux ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines.

MISES EN GARDE

Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves ont été signalées en rapport avec l'emploi de benzodiazépines. On a signalé des cas d'œdème de Quincke affectant la langue, la glotte ou le larynx chez des patients, après qu'ils aient pris la première dose ou des doses subséquentes de benzodiazépines. Certains patients ont aussi présenté de la dyspnée, une constriction de la gorge ou des nausées et des vomissements. Certains patients ont dû être admis au service des urgences pour recevoir un traitement médical. L'œdème de Quincke au niveau de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et la mort. On ne devrait pas tenter d'administrer de nouveau une benzodiazépine à un patient qui a présenté un œdème de Quincke après un traitement avec ce type de médicament.

L'utilisation de phl-LORAZEPAM (lorazépam) n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques. Faute de données cliniques suffisantes, l'administration de lorazépam n'est pas recommandée chez des patients âgés de moins de 18 ans (*voir* PRÉCAUTIONS). Comme le lorazépam a un effet dépresseur sur le système nerveux central (SNC), il faut prévenir les patients traités par ce médicament de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Les patients doivent aussi s'abstenir de consommer

de l'alcool pendant la durée du traitement par le lorazépam à cause des risques potentialisateurs.

Des cas de sédation excessive ont été observés avec le lorazépam administré à des doses thérapeutiques normales. Par conséquent, les patients prenant du lorazépam doivent faire preuve de prudence dans les occupations exigeant de la vigilance et une bonne coordination motrice, comme le fonctionnement de machines dangereuses ou la conduite de véhicules motorisés.

Comme avec tout autre agent de prémédication, une extrême prudence s'impose dans l'administration de phl-LORAZEPAM aux personnes âgées ou très malades, ainsi qu'à celles ayant un faible volume résiduel pulmonaire, à cause du risque d'apnée ou d'arrêt cardiaque.

Il n'existe actuellement pas de preuve étayant l'utilisation du lorazépam en présence de coma, de choc ou d'intoxication aiguë à l'alcool. Lorsque lorazépam est administré à des patients atteints de maladie hépatique ou rénale d'intensité bénigne à modérée, la dose efficace la plus faible est à envisager, car l'effet médicamenteux peut être prolongée.

Comme pour d'autres médicaments semblables agissant sur le SNC, les patients traités par le lorazépam doivent s'abstenir, pendant 24 à 48 heures, de faire fonctionner des machines, d'effectuer des tâches dangereuses ou de conduire des véhicules automobiles. La diminution des capacités peut persister plus longtemps à cause de l'âge avancé, de l'emploi concomitant d'autres médicaments, de stress chirurgical ou de l'état général du patient.

L'administration de benzodiazépines, y compris le lorazépam, peut entraîner une dépression respiratoire susceptible d'être fatale.

Usage pendant la grossesse :

On ne doit pas administrer phl-LORAZEPAM (lorazépam) pendant la grossesse. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer qu'il existe un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation des benzodiazépines chlordiazépoxyde et diazépam, ainsi que du méprobamate, au cours du premier trimestre de la grossesse.

Des symptômes de retrait ont été observés chez les nouveau-nés de mères ayant ingéré des

benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus précédant l'accouchement. On a également noté les symptômes suivants chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des benzodiazépines au cours du dernier trimestre de la grossesse ou à l'accouchement : hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, troubles de l'alimentation et altération de la réaction métabolique au stress causé par le froid.

Étant donné que le lorazépam est aussi un dérivé de la benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez la femme en âge de procréer. Toutefois, si le médicament est prescrit à une femme susceptible de concevoir, il faut la prévenir de se mettre en rapport avec son médecin afin d'interrompre le traitement si elle pense être enceinte ou a l'intention de le devenir.

Chez les femmes, les taux de lorazépam ou de son glucuronide dans le sang du cordon ombilical indiquent leur passage dans le placenta.

Usage chez les femmes qui allaitent :

Le lorazépam a été décelé dans le lait humain; on ne doit donc pas l'administrer à la femme qui allaite, à moins que les bienfaits prévus pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le nourrisson.

Des cas de sédation et d'incapacité de téter sont survenus chez les nouveau-nés de mères qui allaitent et prennent des benzodiazépines. On doit surveiller la manifestation d'effets pharmacologiques (dont la sédation et l'irritabilité) chez les nourrissons de mères qui allaitent.

PRÉCAUTIONS

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre du lorazépam en présence d'une altération de la fonction respiratoire (p. ex., maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome d'apnée du sommeil).

Une dépression préexistante peut émerger ou s'aggraver pendant un traitement par les benzodiazépines, y compris le lorazépam. L'emploi de benzodiazépines peut mettre au jour des

tendances suicidaires chez les personnes déprimées et devrait toujours être accompagné d'un traitement antidépresseur adéquat.

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion pendant un traitement par les benzodiazépines (*voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES*). Ce type de réactions est plus susceptible de survenir chez les enfants et les personnes âgées. Si elles se manifestent, il faut interrompre l'emploi du médicament.

Usage chez les personnes âgées :

Les personnes âgées ou affaiblies et celles souffrant de syndrome cérébral organique sont sujettes à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles doses. Par conséquent, il faut commencer par administrer de très faibles doses et les adapter d'après la réaction du patient, afin d'éviter les risques de sédation excessive ou de troubles neurologiques.

Chez les personnes âgées ou affaiblies, il faut réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Risque de dépendance :

Ne pas administrer phl-LORAZEPAM (lorazépam) aux personnes portées à faire une consommation abusive de médicaments. Le lorazépam peut faire l'objet d'un usage abusif, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments.

Administrer phl-LORAZEPAM (lorazépam) avec prudence aux patients enclins à la dépendance psychologique. Quand il est utilisé à fortes doses, on recommande d'interrompre son administration en diminuant graduellement la posologie.

L'emploi de benzodiazépines, y compris du lorazépam, peut entraîner une dépendance physique et psychologique. Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement et s'accroît encore plus chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et chez ceux qui manifestent des troubles de personnalité importants. Le pouvoir de dépendance du lorazépam est moindre lors d'un traitement de brève durée à la dose appropriée. En général, on ne doit prescrire les benzodiazépines que pendant de brèves périodes

(p. ex., 2 à 4 semaines). L'emploi prolongé continu du lorazépam n'est pas recommandé.

Usage avec troubles mentaux et émotionnels :

phl-LORAZEPAM (lorazépam) n'est pas recommandé dans le traitement de patients psychotiques ou déprimés. Puisque ce type de médication peut provoquer de l'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les sujets psychotiques, il faut veiller à ne pas l'administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

Comme tout autre médicament anxiolytique-sédatif, le lorazépam ne doit pas être administré à des patients dont l'anxiété n'a pas un caractère pathologique. Ces médicaments ne sont pas efficaces non plus chez les patients atteints de troubles du caractère et de la personnalité ou de névrose obsessionnelle-compulsive.

Avec l'utilisation de phl-LORAZEPAM, il faut tenir compte de la présence possible de tendances suicidaires et de la nécessité éventuelle de mesures de protection.

Usage chez les patients avec une insuffisance rénale et hépatique :

Puisque le foie est le lieu le plus probable de conjugaison du lorazépam et que l'élimination du lorazépam conjugué (glucuronide) est une fonction rénale, les précautions habituelles s'imposent quand phl-LORAZEPAM est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique d'intensité légère à modérée; il faut alors prendre soin d'adapter graduellement la posologie. Les patients devant suivre un traitement prolongé par phl-LORAZEPAM doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

Lorsque le lorazépam est utilisé chez les patients souffrant de maladie hépatique ou rénale légère à modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

En présence d'insuffisance hépatique grave, il faut ajuster soigneusement la posologie d'après la réaction du patient. Des doses plus faibles peuvent suffire chez ces sujets.

Comme c'est le cas avec toutes les benzodiazépines, l'emploi du lorazépam peut aggraver

l'encéphalopathie hépatique; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre le lorazépam en présence d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques graves.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lorsque le lorazépam doit être administré en même temps que d'autres médicaments agissant sur le SNC, il faut tenir particulièrement compte des propriétés pharmacologiques de ces agents à cause de la possibilité de potentialisation des effets médicamenteux. Les benzodiazépines, dont le *phl-LORAZEPAM* (lorazépam), produisent des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées avec d'autres agents dépresseurs du SNC comme les barbituriques, les antipsychotiques, les hypnotiques et sédatifs, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les anticonvulsivants, les anesthésiques et l'alcool.

L'administration concomitante de la clozapine et du lorazépam peut produire une sédation marquée, une salivation excessive et de l'ataxie.

L'administration concomitante du lorazépam et du valproate peut augmenter les concentrations plasmatiques et diminuer la clairance du lorazépam. Il faut réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du valproate.

L'administration concomitante du lorazépam et du probénécide peut accélérer le début d'action ou prolonger l'effet du lorazépam en raison d'une augmentation de la demi-vie et d'une diminution de la clairance totale. On doit réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du probénécide.

L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris du lorazépam.

Lorazépam produit aussi un effet dépresseur sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool éthylique, des phénothiazines, des barbituriques, de inhibiteurs de la MAO et d'autres

antidépresseurs.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent.

Les réactions indésirables (par système) suivantes ont été signalées :

Organisme entier

oedème de Quincke, asthénie, faiblesse musculaire, réactions anaphylactiques, changement de poids, réactions d'hypersensibilité, hyponatrémie, hypothermie, syndrome d'antidiurèse inappropriée ;

Appareil cardiovasculaire

hypotension, abaissement de la tension artérielle ;

Appareil digestif :

nausées, constipation, modification de l'appétit, augmentation de la bilirubine, ictère, hausse des transaminases hépatiques, hausse de la phosphatase alcaline ;

Système hématologique ou lymphatique :

agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopenie ;

Système nerveux et organes des sens (les effets des benzodiazépines sur le SNC dépendent de la dose, et la dépression du SNC est d'autant plus grave que les doses sont élevées) :

amnésie antérograde, somnolence, fatigue, sédation, ataxie, confusion, dépression, émergence de la dépression, étourdissements, modification de la libido, impuissance, réduction de l'orgasme, symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertige, troubles visuels (dont diplopie et vision trouble), dysarthrie ou troubles de l'élocution, céphalées, convulsions, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, idées suicidaires ou tentative de suicide, problèmes d'attention ou difficultés de concentration, troubles de l'équilibre, réactions paradoxales (y compris anxiété, agitation, excitation, hostilité, agression, rage, troubles du sommeil ou insomnie, stimulation sexuelle,

hallucinations), agitation psychomotrice ;

Appareil respiratoire :

dépression respiratoire, apnée, aggravation de l'apnée du sommeil (l'intensité de la dépression respiratoire attribuable aux benzodiazépines dépend de la dose, la dépression étant d'autant plus grave que les doses sont élevées), aggravation de la maladie pulmonaire obstructive, et troubles des oreilles, du nez et de la gorge ;

Appareil cutané :

réactions cutanées allergiques, alopecie.

Il existe des preuves d'un développement de la tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines.

On sait que l'administration des benzodiazépines peut s'accompagner d'une manifestation d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité et l'excitabilité. Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. En présence de ce type de réactions, il faut interrompre l'administration du médicament. Les troubles suivants ont aussi été associés à l'emploi de benzodiazépines : hypotension, confusion mentale, difficultés d'élocution, excès de sédation et anomalies dans les épreuves fonctionnelles rénales et hépatiques ainsi que dans l'hématocrite.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

D'après l'expérience acquise après la commercialisation, le surdosage est survenu principalement lors de l'usage du lorazépam en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments.

Symptômes :

Les symptômes de surdosage léger par des benzodiazépines, y compris le lorazépam, sont notamment la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Les cas de surdosage plus grave peuvent se manifester par les symptômes suivants : ataxie, hypotonie, hypotension, hypnose,

coma de stade I à III et, très rarement, décès. La gravité des symptômes peut varier et, à ceux mentionnés plus haut, s'ajoutent dysarthrie, réactions paradoxales, dépression du SNC, dépression respiratoire et dépression cardiovasculaire.

Traitement :

Dans le cas d'une surdose orale, si le patient n'a pas vomi spontanément et s'il est encore tout à fait conscient, on peut provoquer le vomissement à l'aide de 20 à 30 mL de sirop d'ipéca (lorsqu'il y a risque d'aspiration, le déclenchement des vomissements n'est pas recommandé). Effectuer le plus rapidement possible un lavage gastrique puis administrer 50 à 100 g de charbon activé en le laissant dans l'estomac.

Le lorazépam est peu dialysable. Le glucuronide du lorazépam, le métabolite inactif, peut être très dialysable.

Appliquer ensuite un traitement de soutien selon les besoins. Surveiller soigneusement les signes vitaux et l'équilibre hydrique. Maintenir la perméabilité des voies respiratoires et assister la respiration au besoin. Si les reins fonctionnent normalement, une diurèse forcée au moyen de liquides et d'électrolytes intraveineux peut accélérer l'élimination des benzodiazépines de l'organisme. Le recours aux diurétiques osmotiques, tel le mannitol, peut aussi être utile comme mesure d'appoint. Dans des situations plus critiques, la dialyse rénale et l'exsanguinotransfusion peuvent être indiquées. Des articles publiés indiquent que la perfusion de 0,5 à 4 mg de physostigmine, à un débit de 1 mg/min, peut faire régresser les symptômes et les signes de surdosage anticholinergique central (confusion, troubles de mémoire, troubles visuels, hallucinations, délire); il faut cependant évaluer les risques liés à l'utilisation de physostigmine (c.-à-d. le déclenchement de crises épileptiques) par rapport à ses avantages cliniques éventuels.

Chez les patients hospitalisés, on peut utiliser le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, comme complément, mais non comme remplacement, du traitement adéquat d'un surdosage de benzodiazépines. Le médecin doit connaître le risque de crise convulsive associé à l'usage concomitant du flumazénil, en particulier chez les patients traités depuis longtemps par des benzodiazépines et lors d'un surdosage d'antidépresseurs cycliques.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie :

La posologie de phl-LORAZEPAM (lorazépam) et la durée du traitement doivent être individualisées et graduellement adaptées avec soin, afin d'éviter une sédation excessive ou des perturbations mentales ou motrices.

Comme avec tout autre sédatif anxiolytique, des traitements de courte durée doivent être de règle pour le soulagement symptomatique de l'anxiété incapacitante chez les patients psychonévrotiques, et le premier traitement ne doit pas durer plus d'une semaine sans réévaluer la nécessité d'une prolongation limitée. Au début, on ne doit fournir au patient qu'une provision du médicament pour une semaine, sans permettre le renouvellement systématique de l'ordonnance. Les ordonnances ultérieures, quand elles sont nécessaires, doivent se limiter à de courtes périodes de traitement.

Il faut prescrire phl-LORAZEPAM à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève durée possible. Le risque d'un phénomène de retrait et de rebond est plus grand après un arrêt brusque; il faut donc interrompre le médicament graduellement. Les symptômes de retrait (p. ex., insomnie de rebond) peuvent se manifester à la suite de l'arrêt d'un traitement d'aussi peu qu'une semaine aux doses recommandées. Après un traitement prolongé, il faut éviter l'arrêt brusque du lorazépam et adopter un schéma de réduction graduelle de la posologie.

Les symptômes signalés après l'arrêt des benzodiazépines comprennent : céphalées, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, transpiration, phénomène de rebond, dysphorie, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou aux changements perceptifs, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations/délire, convulsions/tremblements,

crampes abdominales, myalgie, agitation, palpitations, tachycardie, crises de panique, vertige, hyperréflexie, perte de la mémoire à court terme et hyperthermie. Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les patients atteints de troubles convulsifs préexistants et chez ceux qui prennent d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif, comme les antidépresseurs.

Anxiété généralisée :

La posologie initiale recommandée pour les adultes, par voie orale, est de 2 mg par jour divisés en prises de 0,5 mg, 0,5 mg et 1 mg, ou 1 mg et 1 mg. La posologie quotidienne doit être soigneusement augmentée ou diminuée de 0,5 mg, selon la réaction du patient et sa tolérance au produit. La posologie habituelle est de 2 à 3 mg par jour. Cependant, la posologie optimale peut varier de 1 à 4 mg par jour chez certains patients. Il est habituellement déconseillé de dépasser la dose de 6 mg par jour.

Chez les personnes âgées ou affaiblies, la posologie quotidienne initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et elle doit être graduellement adaptée avec soin selon la tolérance de chaque patient au produit et sa réponse au traitement.

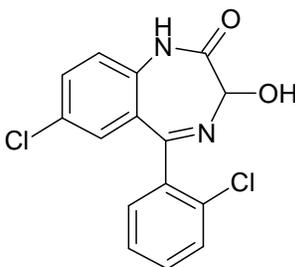
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Lorazépam

Nom chimique : 7-chloro-5-(o-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazépine-2-one

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Masse moléculaire : 321,16 g/mol

Description : Le lorazépam est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est insoluble dans l'eau; faiblement soluble dans l'alcool; peu soluble dans le chloroforme.

Point de fusion : 166-168°C

Valeur pK : pK₁: 13 pK₂: 11,5

Composition :

phl-LORAZEPAM (comprimés de lorazépam) contient la quantité de lorazépam indiquée sur l'étiquette, étant l'ingrédient actif, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, lactose, polacriline-potassium et stéarate de magnésium,

Entreposage et stabilité :

phl-LORAZEPAM doit être conservé entre 15 °C et 30 °C, et protégé de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES

Comprimés à

0,5 mg: Chaque comprimé blanc à blanc cassé, à face plate, biseauté et rond, portant le logo « P » d'un côté et l'inscription « 0,5 » de l'autre, contient 0,5 mg de lorazépam. Disponible en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.

1 mg: Chaque comprimé blanc à blanc cassé, en forme de capsule, à face plate et biseauté, portant le logo « P », une rainure et « 1 » d'un côté et rien de l'autre, contient 1 mg de lorazépam. Disponible en flacons de 100, 500, 1000 et 3000 comprimés.

2 mg: Chaque comprimé blanc à blanc cassé, de forme ovale, à face plate et biseauté, portant le logo « P », une rainure et « 2 » d'un côté et rien de l'autre, contient 2 mg de lorazépam. Disponible en flacons de 100, 500 et 1000 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Le lorazépam est une benzodiazépine ayant des propriétés dépressives sur le SNC. Chez les animaux de laboratoire, il produit des effets désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

Des essais du lorazépam chez les rats ont mis en évidence une diminution de la réaction d'évitement du tapis roulant sans toutefois modifier la réaction de fuite, une augmentation des réactions durant le schéma des chocs électriques dans le test du conflit, une augmentation des réactions inappropriées dans un test de discrimination et une diminution du conditionnement suppressif lorsque le lorazépam était administré avant le test de peur conditionnée, alors qu'elle augmentait lorsque le lorazépam était administré avant de repasser le test. Ces effets ont été observés à des doses de 0,05 à 20 mg/kg administrées par voie i.p. Dans certains de ces tests, on a aussi utilisé du diazépam et obtenu des résultats similaires avec environ 2 à 5 fois la dose de lorazépam.

Le lorazépam a été la plus puissante des benzodiazépines testées pour entraver l'apprentissage dépendant de l'état chez des rats entraînés et affamés que l'on récompensait avec du lait sucré et qui étaient conditionnés aux réactions simples de peur par des chocs électriques légers. On a atteint une inhibition de 70 à 75 % de la peur conditionnée avec des doses intrapéritonéales de 0,9 mg/kg de lorazépam le jour d'entraînement, tandis qu'il a fallu 2,7 mg/kg de diazépam et 5 mg/kg de chlordiazépoxyde ou d'oxazépam pour obtenir des résultats similaires. Conformément aux interprétations relatives à l'apprentissage dépendant de l'état, une deuxième injection de lorazépam administrée aux rats juste avant le test de rétention de la peur a complètement rétabli la réaction de conditionnement suppressif.

Des injections intrapéritonéales quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de chlordiazépoxyde, de scopolamine ou d'amobarbital, après avoir d'abord nui au comportement alimentaire, l'ont ensuite favorisé. À la suite du conditionnement des animaux à la peur, tous les médicaments, sauf la scopolamine, ont augmenté le conditionnement suppressif dans le test de rétention. À la lumière de ces essais à doses répétées, qui permettent le développement d'une tolérance des effets déprimeurs, il est peu probable que les benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention du conditionnement suppressif par un effet secondaire dépressif.

Chez les rats conditionnés à la peur par des chocs électriques de différentes intensités, le lorazépam a davantage augmenté les temps de latence pour les boires dans le test de rétention chez les rats ayant subi des chocs de haute intensité que chez ceux ayant reçu des chocs

d'intensité moyenne ou faible.

Chez les souris, le lorazépam a empêché les convulsions provoquées par le pentétrazol à de faibles doses (DE_{50} , 0,07 mg/kg par voie orale), tandis que des doses beaucoup plus fortes (0,5 à 5,0 mg/kg par voie orale) ont été nécessaires pour élever le seuil de convulsion provoquée par électrochocs. Le lorazépam administré par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse s'est révélé plus puissant que le diazépam pour neutraliser les convulsions provoquées par le pentétrazol. Le lorazépam a aussi inhibé la stimulation causée par la morphine. La DE_{50} du lorazépam et du clonazépam pour neutraliser les convulsions était inférieure à 1 mg/kg lorsque ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse ou orale une minute seulement avant la provocation par le pentétrazol.

Des observations faites sur des singes ont clairement mis en évidence l'action sédatrice du lorazépam. Des doses relativement élevées de lorazépam ont d'abord provoqué une brève dépression suivie de longues périodes de sédation évidente. À la suite de l'administration du lorazépam, le comportement des chats et des souris a corroboré ces résultats. Chez les souris, le lorazépam s'est révélé être un sédatif plus puissant que le diazépam ou le flurazépam.

Le pouvoir anxiolytique du lorazépam a été confirmé par sa capacité d'empêcher la bagarre provoquée par choc appliqué aux pattes des souris, ainsi que par les réactions des rats et des singes-écureuils dans une série de tests du conflit considérés comme étant des prédictifs particuliers de l'action anxiolytique.

Les effets déprimeurs généraux provenant des doses répétées de lorazépam chez les rats ont diminué rapidement tandis que son action anticonfliktuelle a persisté; ces résultats semblent indiquer que, tandis que les effets anxiolytiques du lorazépam sont durables, toute perturbation du comportement est passagère.

Des doses de 5 à 50 mg/kg i.v. ont causé, chez les singes rhésus, une ataxie et une dépression évidente du SNC durant plus de cinq heures à la dose la plus élevée. La suppression du réflexe linguomandibulaire a été démontrée chez des chats anesthésiés, ce qui semble indiquer un effet myorelaxant central du lorazépam chez ces espèces. Cependant, de plus fortes doses que celles

du diazépam ont été nécessaires pour produire une inhibition réflexe significative.

En utilisant la suppression des réflexes linguomandibulaires chez les chats pour mesurer la myorelaxation d'origine centrale, on a démontré que des doses intraveineuses de 0,25 à 2 mg/kg de lorazépam étaient actives de façon proportionnelle à la dose, et le fait que le réflexe rotulien n'ait pas été supprimé indique un effet préférentiel sur les voies polysynaptiques.

Des études sur l'appareil circulatoire d'animaux anesthésiés ont démontré que le lorazépam, administré à une dose de 0,1 mg/kg par injection intrapéritonéale, a peu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. Une deuxième injection de 0,9 mg/kg une heure plus tard a causé une dépression des paramètres cardiovasculaires de chats et de chiens anesthésiés. Des doses supérieures à 0,9 mg/kg ont entraîné une baisse moyenne d'environ 40 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les électrocardiogrammes pris vers la fin de l'étude d'une durée de 33 à 34 jours durant lesquels des chiens beagle recevaient des injections intramusculaires de lorazépam, n'ont indiqué que des hausses légères de la fréquence cardiaque chez les témoins recevant le véhicule comme chez les animaux traités par le médicament.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées en prévision de l'utilisation du lorazépam en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques. Le lorazépam a été sans effet sur la DL₅₀ de morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL₅₀ orale du lorazépam chez les souris, l'effet dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques-sédatifs, le lorazépam administré par voie orale à des souris a réduit la quantité de thiopental i.v. nécessaire pour atteindre l'hypnose et l'arrêt respiratoire.

Des doses orales de lorazépam administrées tous les jours durant 59 jours à des chiens beagle n'ont pas modifié l'action anticoagulante de la bishydroxycoumarine. Chez des chats décérébrés, les doses intraveineuses de diazépam ou de lorazépam n'ont changé ni l'intensité ni la durée de l'action de blocage neuromusculaire squelettique de la gallamine et du suxaméthonium.

Chez des singes rhésus, on a évalué par plusieurs voies d'administration le pouvoir du lorazépam (10 mg/kg), du diazépam (5 mg/kg) et du chlordiazépoxyde (20 mg/kg) d'entraîner une

pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlordiazépoxyde et le diazépam, le lorazépam a supprimé les signes de sevrage du barbital. Dans des études de toxicité à long terme, on a observé des convulsions avec l'emploi de doses élevées, particulièrement à la suite du sevrage de lorazépam.

Le pouvoir d'irritation du lorazépam injectable a été comparé à celui du diazépam chez des souris et des lapins. Bien que les degrés d'irritation produits par l'une et l'autre des substances aient varié selon les voies d'administration, les véhicules expérimentaux ont semblé être la principale cause d'irritation. Le pouvoir hémolytique du lorazépam dans un véhicule expérimental a varié de léger à modéré dans le sang des lapins et de faible à léger dans le sang humain et le sang de chien.

On a effectué des études sur le métabolisme des souris, des rats, des chats, des chiens et des porcs miniatures en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la biotransformation du lorazépam. On a utilisé du médicament marqué au ^{14}C et non marqué. Le résultat le plus important a été la conjugaison du lorazépam avec l'acide glucuronique dans toutes les espèces étudiées. Le lorazépam glucuroconjugué, essentiellement inactif comme anxiolytique, constituait une grande partie des produits d'excrétion urinaire reliés au médicament dans toutes les espèces, sauf dans le cas du rat chez lequel a eu lieu une plus grande biotransformation, en plus de la formation de glucuronide.

Les concentrations maximales de lorazépam stable dans le sang entier et le plasma des rats ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du médicament par voie orale, et ces concentrations ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez les chiens et les porcs miniatures, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam glucuroconjugué. Ces faits concordaient avec l'élimination rapide observée chez les chiens ayant reçu du lorazépam par voie intraveineuse; dans ce cas, on n'a décelé aucun médicament libre dans le plasma six heures plus tard, et la demi-vie a été estimée à 1,6 heure. Les reins constituent la principale voie d'excrétion du lorazépam chez le chien et le porc miniature. L'excrétion biliaire a été démontrée chez le rat.

À l'exception des organes d'absorption et d'excrétion, la distribution tissulaire du lorazépam marqué au ^{14}C chez les rats était presque uniforme.

Les différences d'espèces dans les modes d'excrétion urinaire ont été soumises à une analyse qualitative chez la souris, le rat, le chat, le chien et le porc miniature. Le principal produit d'excrétion urinaire était le lorazépam glycuconjugué. Chez les chiens, le mode de biotransformation du lorazépam a semblé être indépendant de la dose; chez les rats, il a semblé dépendant de la dose et a produit des quantités importantes de plusieurs métabolites au lieu de la prédominance de glucuroconjugué constatée dans d'autres espèces, dont l'être humain. Aucune différence n'a été observée entre les sexes dans les modes d'excrétion urinaire des espèces étudiées. Le pic d'excrétion urinaire a été observé après 2 à 6 heures et la récupération totale du médicament dans l'urine et les matières fécales en l'espace de 48 heures a atteint 100 % chez certaines espèces.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Les DL_{50} ont varié de 1850 à 5010 mg/kg chez les souris, à 5000 mg/kg chez les rats et à 2000 mg/kg chez les chiens. Les DL_{50} intrapéritonéales ont été de 700 mg/kg chez les rats et les souris. Chez les rats et les souris nouveau-nés, les DL_{50} intragastriques ont été de 200 et 250 mg/kg respectivement.

Les signes observés durant les essais de toxicité aiguë comprenaient une sédation modérée à marquée, un essoufflement, la paralysie des membres postérieurs, la perte du réflexe de redressement et des convulsions. Le mode de mortalité constaté était par dépression respiratoire aiguë.

Toxicité à long terme :

Dans un certain nombre d'études portant sur des périodes de 4 à 82 semaines, on a administré du lorazépam dans l'alimentation de rats à des doses variant de 14,5 à 400 mg/kg par jour. Dans les études à long terme, on a observé une diminution de la consommation alimentaire et une prise de

ponds corporel avec l'emploi des plus fortes doses, tandis qu'avec des doses plus faibles le gain pondéral a eu tendance à augmenter par rapport aux témoins. Une sédation et une ataxie transitoires reliées à la dose sont aussi survenues, ainsi que des convulsions, en particulier après le sevrage du médicament. La seule anomalie pathologique constatée à l'examen macroscopique a été une dilatation de l'œsophage observée chez un certain nombre d'animaux à des posologies différentes. Cette anomalie est aussi survenue avec l'emploi du diazépam et on n'en connaît pas encore la signification.

Une augmentation pondérale du foie, des reins, de la thyroïde, des glandes surrénales et des testicules, de même qu'une hypertrophie centrolobulaire du foie, une dégénérescence albumineuse et une perte glycogénique ont été observées chez les animaux traités par le médicament. Aux plus fortes doses, des changements dans le noyau des hépatocytes hypertrophiés sont également survenus. Dans une étude, les follicules colloïdaux de la thyroïde étaient tapissés de grandes cellules et augmentaient proportionnellement à la dose. Les effets sur le bilan biochimique du sang comprenaient des augmentations des protéines plasmatiques et des taux de cholestérol et une diminution des phosphatases alcalines sériques. Ces changements ont été observés la plupart du temps aux doses les plus élevées et ils étaient plus marqués chez les femelles. Trois études par voie orale ont été menées chez des chiens durant des périodes variant de 6 à 52 semaines à des doses allant jusqu'à 480 mg/kg par jour. Aux premiers stades des études, les vomissements ont été fréquents. La plupart des chiens traités par le médicament ont manifesté les signes suivants : sédation, ataxie, tremblements, agitation, excitation, appréhension, salivation, essoufflement, vocalisation, faiblesse musculaire et dépression. Parmi ces signes, seule la sédation a persisté. Une polydipsie a aussi été observée. Il y a eu des augmentations pondérales de la rate, du foie et des testicules et, à la plus forte dose, les taux de phosphatases alcalines sériques et l'hématocrite étaient élevés. Une augmentation des plaquettes et du cholestérol a aussi été observée dans l'étude à long terme.

Études sur la Reproduction :

On a effectué un certain nombre d'études portant sur divers stades du cycle de reproduction de rats, de lapins et de souris. Le lorazépam a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à

50 mg/kg par jour. Les effets observés dans les groupes traités par le médicament chez les trois espèces comprenaient une diminution du gain pondéral maternel, une augmentation des résorptions, une perte complète de la portée plus fréquente, une diminution de la taille de la portée, une augmentation du nombre de mort-nés, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel des fœtus. Dans les expériences faites sur le lapin et la souris, des malformations mineures ou importantes ont été observées, notamment les suivantes : fissure palatine, rotation anormale d'un membre postérieur, 13^e côtes additionnelles, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou reliées à la dose, et peut-être provoquées par le médicament.

RÉFÉRENCES

1. Alps BJ, Harry TVA, Southgate PJ. The pharmacology of lorazepam, a broad-spectrum tranquillizer. *Curr Med Res Opin* 1975;1:239-261.
2. Ban TA. ECEDEU Reports. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:69-71.
3. Brunaud M, Rocand J. Une nouvelle benzodiazépine, le lorazépam, mise au point pharmacologique. *Agressologie* 1972;13:363-375.
4. Calixto N, De Costa Maia JA. Influence of lorazepam on ocular pressure in patients with glaucoma. *Curr Ther Res* 1975;17:156-160.
5. Coates H. Lorazepam and diazepam in severe neurotic illness. *Curr Med Res Opin* 1972;1:74-7.
6. Conner JT, Parson N, Katz RL, Wapner S, Bellville JW. Evaluation of lorazepam and pentobarbital as surgical premedicants. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:24-29.
7. De Buck R. Clinical experience with lorazepam in the treatment of neurotic patients. *Curr Med Res Opin* 1973;1:291-295.
8. Dundee JW, George KA. Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:45-50.
9. Dundee JW, Johnston HML, Gray RC. Lorazepam as a sedative-amnesic in an intensive care unit. *Curr Med Res Opin* 1976;4:290-295.
10. Eaves D, Jain VK, Swinson RP. A double blind controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. *Curr Med Res and Opinion*. 1973;1:265-268.
11. Elliot HW. Metabolism of lorazepam. *Br J Anaesth* 1976;48:1017-1023.
12. Gale G, Galloon S. Lorazepam as a premedication. *Can Anaesth Soc J* 1976;23:22-28.
13. Galloon S, Gale GD, Lancee WJ. Comparison of lorazepam and diazepam as Premedicants. *Br J Anaesth* 1977;49:1256-1269.
14. Gasser CJ, Kaufman RD, Bellville WJ. Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital and pentazocine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:170-174.
15. Gluckman MI. Pharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepan-2-one (lorazepam;WY-4036). *Arzneimittelforsch* 1971;21:1049-1055.
16. Goldberg HL, Finnerty RJ, Cole JO. A study of anti-anxiety effects of WY-4036. *Compr Psychiatry* 1974;15:95-200.

17. Greenblatt DJ, *et al.* Clinical pharmacokinetics of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 20:329-339.
18. Haider I. Evaluation of a new tranquillizer – WY-4036 in the treatment of anxiety. *Br J Psychiatry* 1971;119:597-598.
19. Haider I. A comparative trial of lorazepam and diazepam. *Brit J Psychiatry* 1971;119:599-600.
20. Hedges A, Turner P, Harry TVA. Preliminary studies on central effects of lorazepam a new benzodiazepine. *J Clin Pharmacol* 1971;2:423-427.
21. Knapp RB, Fierro L. Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth Analg* 1974;53:122-124.
22. Knowles JA, Comer WH, Reulius HW. Disposition of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1055-1059.
23. Nanivadekar AS, Wig NN, Khorana AB, Master RS, Kulkarni SS. A multicenter investigation of lorazepam in anxiety neurosis. *Curr Ther Res* 1973;15:432-439.
24. Owen G, Hatfield GK, Pollock JJ, Steinberg AJ, Tucker WE, Agersborg HPK (Jr). Toxicity studies of lorazepam, a new benzodiazepine, in animals. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1065-1073.
25. Rickels K, Case WG, Csanalosi I, Pereira-Ogan JA, Parish L, Bell PJ. Lorazepam in anxiety: a controlled study. *J Int Med Res* 1974;2:20-25.
26. Schillings RT, Shader SR, Ruelius HW. Urinary Metabolites of 7-chloro-5-(ochlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans and four animal species. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1059-1065.
27. Singh AN, Saxena B. A Comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr Ther Res* 1974;16:149-162.
28. Stein L, Berger BD. Psychopharmacology of 7-chloro-5-(ochlorophenyl)-1, 3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in squirrel, monkey and rat. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1072-1078.
29. Walker JE, Homan RW, Vasko MR, Crawford IL, Bell RD et Tasker WG. Lorazepam in status epilepticus. *Ann. Neurol* 1979; 6(3):207-213.
30. Monographie de produit ATIVAN, Wyeth-Ayerst Canada Inc., date de préparation: 18 octobre 2012, no.de contrôle : 156652.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

phl-LORAZEPAM Comprimés oraux

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de phl-LORAZEPAM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire ce qui suit avant de prendre votre médicament. Ne jetez pas ce dépliant tant que vous n'avez pas terminé votre médicament, car vous pourriez avoir besoin de le lire de nouveau. Si vous aidez une autre personne à prendre phl-LORAZEPAM, lisez ce dépliant avant de lui donner le premier comprimé.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de phl-LORAZEPAM. 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 :

phl-LORAZEPAM est utilisé pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété grave chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

Il est aussi utile comme traitement d'appoint pour le soulagement de l'anxiété excessive pouvant survenir avant les interventions chirurgicales.

phl-LORAZEPAM n'est pas recommandé pour le traitement de l'anxiété et du stress légers à modérés associés aux tensions de la vie quotidienne.

Les effets de ce médicament :

phl-LORAZEPAM est une benzodiazépine possédant des propriétés sédatives qui contribue au traitement de l'anxiété.

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

- Si vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des benzodiazépines (tels que le diazépam, le clonazépam, le chlordiazépoxyde, le bromazépam ou le flurazépam).
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament (consultez la section « **Les ingrédients non médicinaux** »).
- Si vous souffrez de myasthénie grave, une maladie chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles squelettiques.
- Si vous avez un glaucome aigu à angle fermé (une maladie de l'œil qui cause une perte graduelle de la vue).

L'ingrédient médicinal :

Lorazépam

Les ingrédients non médicinaux :

Chaque comprimé oral de phl-LORAZEPAM dosé à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg contient : lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et polacriline potassium.

La présentation :

Comprimés oraux dosés à 0,5, à 1 et à 2 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves ont été signalées en rapport avec l'emploi de benzodiazépines. On a signalé des cas d'œdème de Quincke (enflure dans la bouche et la gorge) affectant la langue, la glotte ou le larynx chez des patients, après qu'ils ont pris la première dose ou des doses subséquentes de benzodiazépines. Certains patients ont aussi présenté de la dyspnée (une difficulté à respirer), une constriction de la gorge ou des nausées et des vomissements. Certains patients ont dû être admis au service des urgences pour recevoir un traitement médical. L'œdème de Quincke au niveau de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et la mort. On ne devrait pas tenter d'administrer de nouveau une benzodiazépine à un patient qui a présenté un œdème de Quincke après un traitement avec ce type de médicament.
- phl-LORAZEPAM peut diminuer la vigilance. Vous devez donc éviter complètement – à tout le moins au cours des premiers jours de traitement – de conduire, de faire fonctionner des machines ou d'effectuer d'autres tâches dangereuses. La consommation d'alcool peut accentuer cet effet de phl-LORAZEPAM. Si le médecin a augmenté votre dose ou si vous avez changé l'heure à laquelle vous prenez votre médicament, cela aussi pourrait modifier vos réactions au médicament.
- Quand vous prenez phl-LORAZEPAM, vous ne devez pas consommer de l'alcool ou d'autres médicaments ou drogues qui ont un effet sur le système nerveux central (consultez la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** ci-après).
- Les benzodiazépines, tel phl-LORAZEPAM, ont déjà mené à la dépendance (toxicomanie); des symptômes de sevrage peuvent se produire si le traitement est cessé abruptement. Le risque de dépendance (toxicomanie) s'accroît avec l'augmentation de la dose et la durée du traitement.
- Avant de cesser la prise de phl-LORAZEPAM ou de réduire la dose, consultez toujours votre médecin parce qu'un arrêt soudain du traitement ou une réduction importante de la dose peuvent causer des symptômes de sevrage (voir « Effets secondaires liés à l'arrêt du traitement » dans la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** ci-après).
- On a fait état d'un risque accru de chute et de fracture chez des personnes âgées qui ont pris des benzodiazépines, tel phl-LORAZEPAM.
- Par ailleurs, des pertes de mémoire peuvent se produire lors de la prise de phl-LORAZEPAM à des doses thérapeutiques.
- Diverses anomalies de la pensée et des changements comportementaux peuvent se produire lors de la prise d'une benzodiazépine, entre autres : agressivité, extraversion,

confusion, comportement étrange, agitation, illusions, hallucinations, sentiment de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie, aggravation de la dépression, y compris pensées suicidaires. On a rarement la certitude que ces symptômes sont causés par le médicament ou une maladie qui était présente avant la prise du médicament, ou encore qu'ils sont simplement spontanés. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels ou troublants pendant la prise de phl-LORAZEPAM, discutez-en immédiatement avec votre médecin.

- L'utilisation de phl-LORAZEPAM n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques.
- Certaines benzodiazépines ont été associées à des anomalies congénitales lorsqu'elles ont été prises durant les premiers mois de la grossesse. En outre, on sait que la prise d'une benzodiazépine durant les dernières semaines de grossesse peut avoir un effet sédatif sur l'enfant à naître, en plus de causer des symptômes de sevrage après la naissance. Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pourriez le devenir, à moins d'avis contraire du médecin. Communiquez avec votre médecin si vous pensez être enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- phl-LORAZEPAM passe dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez, vous devez éviter de prendre ce médicament. Votre médecin en discutera avec vous.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser phl-LORAZEPAM si :

- vous avez une maladie pulmonaire ou un trouble respiratoire (par ex. une maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] ou un syndrome d'apnée du sommeil) ;
- vous avez des antécédents de dépression, de tentative de suicide ou de psychose ;
- vous consommez de l'alcool régulièrement, vous faites un usage récréatif régulier de drogues illicites ou vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ;
- vous avez une maladie du foie ;
- vous avez une maladie des reins ;
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir ;
- vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Dites-le à votre médecin si vous prenez tout autre médicament, y compris les médicaments que vous achetez sans ordonnance et les produits à base de plantes médicinales.

Médicaments susceptibles d'interagir avec phl-LORAZEPAM :

- barbituriques
- antipsychotiques
- sédatifs et hypnotiques (sommifères)
- anxiolytiques
- antidépresseurs
- antipsychotiques (y compris l'halopéridol et la clozapine)
- analgésiques narcotiques (contre la douleur)
- antihistaminiques à effet sédatif (médicaments contre les allergies)

- anticonvulsivants (y compris le valproate)
- anesthésiques
- probénécide (pour réduire les taux d'acide urique)
- théophylline ou aminophylline (traitement respiratoire)
- alcool

Ne prenez pas phl-LORAZEPAM si vous consommez de l'alcool.

Ne prenez pas phl-LORAZEPAM avec d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Prenez toujours vos comprimés exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. Il vous prescrira la dose qui vous convient en fonction du trouble dont vous souffrez et de l'efficacité du traitement. Les différentes doses que votre médecin pourrait vous prescrire en fonction du trouble que l'on vous a diagnostiqué sont présentées dans le tableau suivant.

	Dose quotidienne habituelle
Anxiété généralisée	De 0,5 à 2 mg, 2 ou 3 fois par jour. Maximum : 6 mg par jour.

La dose quotidienne totale doit être prise suivant les recommandations du médecin.

Ne modifiez pas vous-même la dose de votre médicament. Si vous estimez que ses effets sont trop faibles ou trop puissants, parlez-en à votre médecin.

Ne prenez pas **phl-LORAZEPAM** si le médicament n'a pas été prescrit pour vous.

Votre médecin vous dira quand vous devrez cesser de prendre le médicament. Il diminuera alors progressivement la dose, car un arrêt brusque du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage.

Comme les personnes âgées peuvent être plus sensibles que les autres aux effets de phl-LORAZEPAM, il peut être nécessaire de leur prescrire une faible dose de ce médicament.

phl-LORAZEPAM ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris une trop forte dose phl-LORAZEPAM contactez votre médecin, une infirmière, un pharmacien, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous pensez avoir pris une surdose ou si vous pensez qu'une autre personne a pris votre phl-LORAZEPAM par accident, communiquez sans tarder avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou un pharmacien. Si vous ne parvenez pas à les joindre, rendez-vous à l'urgence d'un centre hospitalier pour une consultation médicale, même si vous ne vous sentez pas malade. Apportez le flacon contenant votre médicament pour le montrer au médecin.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent chez les personnes qui prennent lorazépam. Les étourdissements, la faiblesse et un manque d'équilibre sont fréquents également.

On sait que l'administration de benzodiazépines peut s'accompagner d'une manifestation d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité et l'excitabilité. Si vous sentez ces effets après avoir pris phl-LORAZEPAM, dites-le sans tarder à votre médecin. Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. Les troubles suivants ont aussi été associés à l'emploi de benzodiazépines : hypotension (tension artérielle trop basse), confusion mentale, difficultés d'élocution, excès de sédation et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire indiquant des changements dans le foie, les reins et les cellules sanguines.

Si vous présentez des symptômes de myasthénie grave ou que vos symptômes actuels de myasthénie grave deviennent plus prononcés, communiquez sans tarder avec votre médecin. Ces symptômes peuvent comprendre : faiblesse musculaire qui s'aggrave avec l'activité et s'atténue avec le repos ; paupière tombante ; vision brouillée ou double ; difficulté à mastiquer ou à avaler ; respiration difficile.

Effets secondaires liés à l'arrêt du traitement :

- L'arrêt brusque du traitement par phl-LORAZEPAM **pourrait** provoquer des symptômes de sevrage, y compris : maux de tête, douleur musculaire, convulsions, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes peuvent comprendre : engourdissement ou picotement des extrémités ; hallucinations ; hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques ; et convulsions.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans délais		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Peu fréquent	Problèmes de comportement inhabituels (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaines, agitation, irritabilité, hallucinations (voir ou entendre des choses irréelles) ou délire, perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement déplacé		√	
	Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, réaction allergique grave (p. ex., rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons; enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux)			√
Peu fréquent	Myasthénie grave (faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à			√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans délais		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
mastiquer ou à avaler, respiration difficile)			
Trouble du foie (douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée)		√	
Rare Dépression; symptômes possibles : difficulté à dormir, gain ou perte de poids ; sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir ; isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales), baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de phl-LORAZEPAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

phl-LORAZEPAM doit être conservé entre 15°C et 30°C, et protégé de la lumière.

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

**DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES
SUSPECTÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866- 678-6789
 - par la poste au:

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

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

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Rappel : Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez pas à quelqu'un d'autre, même si vous pensez que cette personne a les mêmes symptômes que vous, car il pourrait lui nuire. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez vous adresser à votre médecin ou pharmacien.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par
Pharmel inc.
Montréal Québec
H4P 2T4

Dernière révision : 13 juillet 2016