

## RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

 **APO-LORAZEPAM**

**Comprimés de lorazépam USP**

**0,5 mg, 1 mg et 2 mg**

**Anxiolytique – Sédatif**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto Ontario  
M9L 1T9**

**Date de préparation :  
31 juillet 2018**

**Numéro de contrôle : 217947**

## Table des matières

|   |    |
|---|----|
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....              | 3  |
| ESSAIS CLINIQUES .....                                    | 4  |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....                        | 6  |
| CONTRE-INDICATIONS .....                                  | 6  |
| MISES EN GARDE.....                                       | 6  |
| PRÉCAUTIONS .....   | 8  |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....                        | 10 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....                              | 11 |
| SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE.....                 | 12 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....                         | 12 |
| PRÉSENTATION.....   | 13 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....                      | 15 |
| PHARMACOLOGIE.....  | 16 |
| TOXICOLOGIE .....   | 19 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                                       | 22 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR..... | 24 |

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **APO-LORAZEPAM**

Comprimés de lorazépam USP  
0,5 mg, 1 mg et 2 mg

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Anxiolytique – Sédatif

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

### **MISE EN GARDE : RISQUES LIÉS À L'UTILISATION CONCOMITANTE D'OPIOÏDES**

L'utilisation concomitante APO-LORAZEPAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

- Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.
- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

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). Par voie intramusculaire, la demi-vie d'absorption du lorazépam varie de 12 à 19 minutes, alors que, par voie orale, il faut attendre de 15 à 17 minutes de plus. La biodisponibilité s'est révélée identique par toutes les voies d'administration.

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. Aux 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.

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparée

#### APO-LORAZEPAM SL en comprimés pour administration orale :

Une étude croisée de biodisponibilité comparée, à double insu, sur dose unique à jeun, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé. Le tableau suivant est un sommaire des résultats obtenus à partir de données mesurées auprès de 16 sujets. La vitesse et le taux d'absorption de lorazépam ont été mesurés et comparés après administration orale d'une dose unique (4 x comprimé de 1 mg) d'APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimé de 1 mg (Apotex Inc.) et Ativan® (lorazépam) en comprimé de 1 mg (Wyeth).

| Résumé des données de biodisponibilité comparée<br>Lorazépam<br>(Dose unique de 4 mg dose: 4x 1 mg)<br>Données mesurées à jeun<br>Moyenne géométrique#<br>Moyenne arithmétique (% CV) |                      |                       |                                       |                                    |
|---|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Paramètre   | Substance à l'étude* | Produit de référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| SSC <sub>T</sub><br>(ng·h/mL)   | 636,8<br>652,7 (23)  | 660,4<br>675,2 (21)   | 96,4                                  | 92,3 – 100,7                       |
| SSC <sub>∞</sub><br>(ng·h/mL)   | 747,5<br>765,9 (22)  | 774,8<br>790,2 (20)   | 96,5                                  | 92,8 – 100,3                       |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 43,5<br>44,1 (17)    | 43,6<br>44,7 (24)     | 99,7                                  | 91,3 – 108,9                       |
| T <sub>max</sub> ‡ (h)  | 1,9 (41)             | 2,3 (56)              |                                       |                                    |
| T <sub>1/2</sub> § (h)  | 14,1 (20)            | 14,3 (19)             |                                       |                                    |
| * APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimé de 1 mg (Apotex Inc.)   |                      |                       |                                       |                                    |
| † Ativan® (lorazépam) en comprimé de 1 mg (Wyeth) acheté au Canada.   |                      |                       |                                       |                                    |
| # Séquence équilibrée de traitement: résultats basés sur la moyenne géométrique. Séquence non équilibrée de traitement: résultats basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC).   |                      |                       |                                       |                                    |
| § Moyenne arithmétique (% CV) seulement.  |                      |                       |                                       |                                    |

Une étude croisée de biodisponibilité comparée, à double insu, sur dose unique à jeun, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé. Le tableau suivant est un sommaire des résultats obtenus à partir de données mesurées auprès de 16 sujets. La vitesse et le taux d'absorption de lorazépam ont été mesurés et comparés après administration orale d'une

dose unique (2 x comprimé de 2 mg) d'APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimé de 2 mg (Apotex Inc.) et Ativan® (lorazépam) en comprimé de 2 mg (Wyeth).

| Résumé des données de biodisponibilité comparée   |                      |                                   |                                       |                                    |
|---|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Lorazépam   |                      |                                   |                                       |                                    |
| (Dose unique de 4 mg dose: 2 x 2 mg)  |                      |                                   |                                       |                                    |
| Données mesurées à jeun   |                      |                                   |                                       |                                    |
| Moyenne géométrique <sup>#</sup>  |                      |                                   |                                       |                                    |
| Moyenne arithmétique (% CV)   |                      |                                   |                                       |                                    |
| Paramètre   | Substance à l'étude* | Produit de référence <sup>†</sup> | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % (%) |
| SSC <sub>T</sub><br>(ng·h/mL)   | 729,1<br>746,0 (23)  | 745,0<br>758,27 (20)              | 97,9                                  | 94,1 – 101,7                       |
| SSC <sub>∞</sub><br>(ng·h/mL)   | 878,4<br>902,8 (25)  | 881,9<br>901,9 (23)               | 99,6                                  | 95,9 – 103,4                       |
| C <sub>max</sub><br>(ng/mL)   | 44,4<br>45,6 (25)    | 46,3<br>47,1 (21)                 | 95,9                                  | 88,1 – 104,4                       |
| T <sub>max</sub> <sup>‡</sup> (h)   | 2,6 (59)             | 2,3 (42)                          |                                       |                                    |
| T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)   | 17,0 (22)            | 16,5 (23)                         |                                       |                                    |
| * APO-LORAZEPAM (lorazépam) en comprimé de 2 mg (Apotex Inc.)   |                      |                                   |                                       |                                    |
| † Ativan® (lorazépam) en comprimé de 2 mg (Wyeth) acheté au Canada.   |                      |                                   |                                       |                                    |
| ‡ Séquence équilibrée de traitement: résultats basés sur la moyenne géométrique. Séquence non équilibrée de traitement: résultats basés sur les moyennes des moindres carrés (MMC). |                      |                                   |                                       |                                    |
| § Moyenne arithmétique (% CV) seulement.  |                      |                                   |                                       |                                    |

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

APO-LORAZEPAM 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**

Le 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 après la prise de la première dose ou de 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 d'APO-LORAZEPAM n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques. Faute de données cliniques suffisantes, l'administration d'APO-LORAZEPAM 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 APO-LORAZEPAM à cause des risques de potentialisation.

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

Comme avec tout autre agent de prémédication, une extrême prudence s'impose dans l'administration d'APO-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.

Des essais cliniques ont montré que la sédation causée par une injection intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et plus prolongée chez les personnes de 50 ans ou plus.

Il n'existe actuellement pas de preuve étayant l'utilisation de lorazépam en présence de coma, de choc ou d'intoxication aiguë à l'alcool. Lorsqu'APO-LORAZEPAM 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 prolongé.

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.

#### **Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines :**

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-LORAZEPAM, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.

Des études d'observation ont montré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité iatrogène, comparativement aux analgésiques opioïdes en monothérapie. En raison de propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable lorsque d'autres déprimeurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des analgésiques opioïdes.

S'il est décidé de prescrire APO-LORAZEPAM avec un opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale d'APO-LORAZEPAM doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà APO-LORAZEPAM, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation d'APO-LORAZEPAM avec des opioïdes.

Il faut également prévenir les patients de ne pas conduire un véhicule ni d'actionner de la machinerie lourde jusqu'à ce que les effets résultant de l'utilisation concomitante de l'opioïde aient été déterminés.

Grossesse : On ne doit pas administrer APO-LORAZEPAM 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 chlórdiazépoxyde 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. On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'innocuité du lorazépam pour usage parentéral en obstétrique, y compris dans les cas de césariennes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

Allaitement : 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.

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 APO-LORAZEPAM 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 le 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.

Troubles mentaux et émotionnels : APO-LORAZEPAM ne sont pas recommandés 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 les administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

Comme tout autre médicament anxiolytique et 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 d'APO-LORAZEPAM, il faut tenir compte de la présence possible de tendances suicidaires et de la nécessité éventuelle de mesures de protection.

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 APO-LORAZEPAM sont prescrits 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 APO-LORAZEPAM doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

Lorsque le lorazépam est utilisé chez des 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, tels APO-LORAZEPAM, 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.

### **Opiïdes**

En raison d'effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris APO-LORAZEPAM, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » et MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines). Monographie d'AtivanMD (lorazépam) Page 10 de 30 Des cas d'apnée, de coma, de bradycardie, d'arrêt cardiaque et des décès ont été signalés après l'administration concomitante de lorazépam injectable et d'halopéridol.

Des cas d'apnée, de coma, de bradycardie, d'arrêt cardiaque et des décès ont été signalés après l'administration concomitante de lorazépam injectable et d'halopéridol.

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.

Le lorazépam produit aussi un effet dépresseur sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool éthylique, des phénothiazines, des barbituriques, des inhibiteurs de la MAO et d'autres antidépresseurs. L'administration concomitante de scopolamine et de lorazépam injectable a fait apparaître une fréquence plus élevée de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent.

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées :

### **Organisme entier**

Œdème 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, agressivité, 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, troubles des oreilles, du nez et de la gorge;

### **Peau**

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.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE : La posologie d'APO-LORAZEPAM 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 APO-LORAZEPAM à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève durée possible. Le risque de symptômes de sevrage et d'un phénomène 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 de 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.

Anxiété excessive avant les interventions chirurgicales chez l'adulte : Comme pour toute prémédication, la dose doit être individualisée. En général, il faut réduire les doses d'autres déprimeurs du SNC.

## PRÉSENTATION

### APO-LORAZEPAM SL en comprimé pour administration orale :

0,5 mg : Comprimé blanc, rond, plat, à bord biseauté portant l'inscription « APO » d'un côté et « 0.5 » de l'autre. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés.

1 mg : Comprimé blanc, en forme de capsule, plats, à bord biseauté, sécable portant l'inscription « APO 1 » d'un côté. Offert en flacons de 100 et 1000 comprimés.

2 mg : Comprimé blanc, ovale, plat, à bord biseauté, sécable portant l'inscription « APO 2 » d'un côté. Offert en flacons de 100 et 1000 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif lorazépam, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, et stéarate de magnésium.

Recommandations pour le rangement :

APO-LORAZEPAM SL en comprimé pour administration orale : Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30 °C . Protéger de l'humidité.

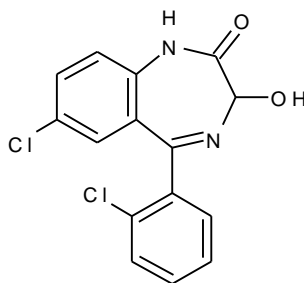
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Produit actif

Dénomination internationale : Lorazépam

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

Structure moléculaire :



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

Poids moléculaire : 321,16 g/mol

Description : Poudre cristalline de blanc à blanc cassé, pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le chloroforme

## 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'il 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 nuï 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 déresseurs, 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 prédicteurs 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 DL<sub>50</sub> de morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL<sub>50</sub> orale du lorazépam chez les souris, l'effet déprimeur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques et 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 chlórdiazépoxyde (20 mg/kg) d'entraîner une pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlórdiazépoxyde 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 substance 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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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 : Orale : Les DL<sub>50</sub> ont varié de 1 850 à 5 010 mg/kg chez les souris, à 5 000 mg/kg chez les rats et à 2 000 mg/kg chez les chiens. Les DL<sub>50</sub> intrapéritonéales ont été de 700 mg/kg chez les rats et les souris. Chez les rats et les souris nouveau-nés, les DL<sub>50</sub> intragastriques ont été de 200 et de 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.

Injectable : La toxicité aiguë du lorazépam chez les souris et les rats adultes a été déterminée comme suit :

| <u>ESPÈCE</u> | <u>VOIE</u> | DL <sub>50</sub> mg/kg |
|---------------|-------------|------------------------|
| Souris        | i.m.        | 70                     |
|               | i.p.        | 46                     |
|               | i.v.        | 24                     |
| Rat           | i.m.        | 59                     |
|               | i.p.        | 48                     |

Chez des chiens beagle, la DL<sub>50</sub> approximative pour le lorazépam intraveineux a été de 50 mg/kg (équivalent à 10 mL/kg). La plus forte dose intramusculaire de lorazépam qui, en raison de son volume, pouvait être administrée à ces chiens était de 25 mg/kg (équivalent à 5 mL/kg). La toxicité du lorazépam injectable chez les trois espèces a semblé être presque entièrement imputable au véhicule utilisé.

Toxicité à long terme : Orale : 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 poids 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.

Injectable : Dans deux études chez des rats adultes, le lorazépam a été administré par voie intraveineuse durant 10 jours ou par voie intramusculaire durant 33 à 37 jours. La consommation alimentaire et la prise de poids corporel ont peu changé.

La plupart des animaux ont été, jusqu'à un certain point, calmés par le sédatif et même ataxiques aux fortes doses. Dans les deux études, il y a eu des différences statistiquement significatives dans les valeurs hématologiques entre les animaux traités et les témoins, mais ces valeurs restaient dans les limites normales. À l'exception peut-être des diminutions de la glycémie dans la deuxième étude, toutes les différences biochimiques dans le sérum étaient minimales et peu importantes sur le plan biologique. Des ophtalmoscopies faites dans les deux études n'ont révélé aucune anomalie oculaire.

Le poids de certains organes chez les animaux traités par le lorazépam différait significativement de ceux des animaux témoins, mais ces variations n'indiquaient aucune évolution caractéristique constante.

Des examens histopathologiques à la fin des deux études ont révélé des réactions tissulaires marquées aux points d'injection chez les rats traités par le lorazépam ou par le véhicule seul. Le seul autre changement pathologique considéré comme imputable au traitement était un degré inhabituel d'hématopoïèse splénique extramédullaire, cet état se limitant principalement aux animaux traités à fortes doses dans la deuxième étude. Il n'était accompagné d'aucun changement de la moelle osseuse ou des tissus lymphoïdes.

Des chiens de race pure beagle ont reçu chaque jour des injections intramusculaires de 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg de lorazépam durant 33 ou 34 jours. Leur comportement n'a que légèrement changé et seulement de manière occasionnelle; l'appétit et les changements du poids corporel moyen étaient similaires chez les chiens traités et ceux non traités. Les animaux traités buvaient plus d'eau. Il y a eu des épisodes de vomissements et parfois des selles liquides. Des points d'injection douloureux sont apparus chez les chiens traités et chez les témoins n'ayant reçu que le véhicule. Les électrocardiogrammes passés vers la fin de l'étude ont montré de légères augmentations de la fréquence cardiaque chez les témoins ayant reçu le véhicule et chez les animaux traités par le lorazépam. Les changements de plusieurs paramètres hématologiques chez les chiens traités par le lorazépam et les chiens témoins ont été imputés à la perte sanguine et aux réactions inflammatoires aux points d'injection. Une analyse statistique des valeurs biochimiques moyennes du sang par groupe a fait ressortir plusieurs différences significatives chez les chiens ayant reçu des doses moyennes et élevées de lorazépam et chez ceux n'ayant reçu que le véhicule. À l'exception peut-être des taux élevés de cholestérol, d'ALAT et d'ASAT, ces différences étaient minimales et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés d'ASAT ont été imputés à l'inflammation aux points d'injection. Bien que certains changements aient semblé indiquer une atteinte hépatique, aucune modification histologique de cet organe n'a été découverte. Des réactions inflammatoires marquées aux points d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par son véhicule. Une hématopoïèse splénique est survenue à divers degrés parmi les animaux traités et les témoins. On a découvert une hypercellularité de la moelle osseuse chez

quatre chiens traités par le lorazépam et deux animaux témoins ayant reçu le véhicule. Cet effet provenait probablement du stress au point d'injection et de la perte sanguine.

Études sur la reproduction : Orale : 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, 13e 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.

Injectable : Le lorazépam administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'étude chez les rats et les lapins pour en déterminer les répercussions éventuelles sur la reproduction et le développement des fœtus. Le lorazépam injectable a été associé dans une certaine mesure au nombre de résorptions, à la taille des portées et aux poids dans les deux espèces, mais ces effets n'étaient ni constants ni reliés à la dose.


Chez les rats et les lapins, le lorazépam injectable ne s'est pas révélé tératogène.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Alps BJ, Harry TVA, Southgate PJ. The pharmacology of lorazepam, a broad-spectrum tranquilizer. *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 benzodiazepine, le lorazepam mise au point pharmacologique. *Agressologie.* 1972; 13:363-375.
- 4) Caille G, Lacasse Y, Vezina M, Porter R, Shaar S, Darke A. A novel route for benzodiazepine administration: a sublingual formulation of lorazepam. In: Manzo, L., et al., eds. *Advances in neurotoxicology.* Pergamon Press, 1980.
- 5) Calixto N, De Costa Maia JA. Influence of lorazepam on ocular pressure in patients with glaucoma. *Curr. Ther. Res.* 1975; 17:156-160.
- 6) Coates H. Lorazepam and diazepam in severe neurotic illness. *Curr. Med. Res. Opin.* 1972; 1:74-77.
- 7) 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.
- 8) De Buck R. Clinical experience with lorazepam in the treatment of neurotic patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 1973; 1:291-295.
- 9) Denaut M, Yernault JC, De Coster A. Double blind comparison of the respiratory effects of parenteral lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. *Curr. Med. Res. Opin.* 1975; 2:611-615.
- 10) Dundee JW, George KA. Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 4:45-50.
- 11) Dundee JW, Johnston HML, Gray RC. Lorazepam as a sedative-amnesic in an intensive care unit. *Curr. Med. Res. Opin.* 1976; 4:290-295.
- 12) Eaves D, Jain VK, Swinson RP. A double blind controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. 1973; 1:265-268.
- 13) Elliot HW. Metabolism of lorazepam. *Br. J. Anaesth.* 1976; 48:1017-1023.
- 14) Gale G, Galloon S. Lorazepam as a premedication. *Can. Anaesth. Soc. J.* 1976; 23:22-28.
- 15) Galloon S, Gale GD, Lancee WJ. Comparison of lorazepam and diazepam as Premedicants. *Br. J. Anaesth.* 1977; 49:1256-1269.
- 16) Gasser CJ, Kaufman RD, Bellville WJ. Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital and pentazocine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1975; 18:170-174.
- 17) Gluckman MI. Pharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy- 2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam; WY-4036). *Arzneimittelforsch.* 1971; 21:1049-1055.

- 18) Goldberg HL, Finnerty RJ, Cole JO. A study of anti-anxiety effects of WY-4036. *Compr. Psychiatry*. 1974; 15:95-200.
- 19) Greenblatt DJ, et al.: Clinical pharmacokinetics of lorazepam. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976; 20:329-339.
- 20) Haider I. Evaluation of a new tranquillizer - WY-4036 in the treatment of anxiety. *Br. J. Psychiatry*. 1971; 119:597-598.
- 21) Haider I. A comparative trial of lorazepam and diazepam. *Brit. J. Psychiatry*. 1971; 119:599-600.
- 22) Hedges A, Turner P, Harry TVA. Preliminary studies on central effects of lorazepam a new benzodiazepine. *J. Clin. Pharmacol.* 1971; 2:423-427.
- 23) Heisterkamp DV, Cohen PJ. The effect of intravenous premedication with lorazepam (Ativan), pentobarbitone or diazepam on recall. *Br. J. Anaesth.* 1975; 47:79-81.
- 24) Knapp RB, Fierro L. Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth. Analg.* 1974; 53:122-124.
- 25) Knowles JA, Comer WH, Ruelius 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Saxena BM, Singh AN, Nelson HL, Mahutte G: Clinical experience with oral and parenteral lorazepam. *Curr. Ther. Res.* 1979; 25:1- 15.
- 30) 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.
- 31) Singh AN, Saxena B. A Comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr. Ther. Res.* 1974; 16:149-162.
- 32) Stein L, Berger BD. Psychopharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1, 3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in squirrel, monkey and rat. *Arzneimittelforsch.* 1971; 21:1072-1078.
- 33) Monographie de produit - Ativan® (lorazépam) 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. Pfizer Canada Inc. Date de révision:12 octobre 2017, No de contrôle : 207459.

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT****PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU CONSOMMATEUR**

 **Apo-Lorazepam**  
Comprimés pour administration orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit d'Apo-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 Apo-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 d'Apo-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 :**

**Apo-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.

**Apo-Lorazepam** ne sont 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 :**

**Apo-Lorazepam** sont des benzodiazépines possédant des propriétés sédatives qui contribuent 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 :**

**APO-LORAZEPAM** en comprimé pour administration orale : croscarmellose sodique et stéarate de magnésium, Monohydrate de lactose, Cellulose microcristalline.

**La présentation :**

Comprimés pour administration orale dosés à 0,5, à 1 et à 2 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Mises en garde et précautions importantes**  
**La prise d'APO-LORAZEPAM avec des médicaments opioïdes peut causer de la somnolence grave, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.**

- 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.
- **Apo-Lorazepam** peuvent 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 d'**Apo-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 **Apo-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, telles **Apo-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 d'**Apo-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, telles **Apo-Lorazepam**.

## IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- Par ailleurs, des pertes de mémoire peuvent se produire lors de la prise d'**Apo-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 d'**Apo-Lorazepam**, discutez-en immédiatement avec votre médecin.
- L'utilisation d'**Apo-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.
- **Apo-Lorazepam** passent dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez, vous devez éviter de prendre ce médicament. Votre médecin en discutera avec vous.
- analgésiques narcotiques (contre la douleur) (opioïdes) (voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes »)
- 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 Apo-Lorazepam si vous consommez de l'alcool.** Ne prenez pas **Apo-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.<br>Maximum : 6 mg par jour.      |
| Anxiété excessive avant les interventions chirurgicales | 0,05 mg/kg 1 à 2 heures avant l'intervention. Maximum : 4 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 **Apo-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 d'**Apo-Lorazepam**, il peut être nécessaire de leur prescrire une faible dose de ce médicament.

**Apo-Lorazepam** ne doivent pas être administrés aux enfants de moins de 18 ans.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez avoir pris une surdose ou si vous pensez qu'une autre personne a pris votre **Apo-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.

Si vous pensez avoir pris trop d'**Apo-Lorazepam**, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

#### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ce médicament 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 Apo-Lorazepam :**

- barbituriques
- antipsychotiques
- sédatifs et hypnotiques (sommifères)
- anxiolytiques
- antidépresseurs
- antipsychotiques (y compris l'halopéridol et la clozapine)

## IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent chez les personnes qui prennent **Apo-Lorazepam**. 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 **Apo-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 **Apo-Lorazepam** peut 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 :<br>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 |   |
|   | √   |                   |   |
|   |   | √                 |   |
|   |   |                   | √   |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES :<br>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 |   |
| <b>Peu fréquent</b>   | 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) |   |                   | √   |
| <b>Peu fréquent</b>   | Myasthénie grave (faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile)  |   |                   | √   |

**IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT****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 |   |
| Trouble du foie (douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée)   |   | √                 |   |
| <b>Rare</b><br>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 d'Apo-Lorazepam, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

**APO-LORAZEPAM en comprimés pour administration orale**  
: Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30 °C .  
Protéger de l'humidité.

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

**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

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-LORAZEPAM :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

La présente notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 31 juillet 2018