

## RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES



**Comprimés de lorazépam**  
**Norme du fabricant**  
0,5 mg, 1 mg et 2 mg

**Anxiolytique – Sédatif**

**Sanis Health Inc.**  
1 President's Choice Circle  
Brampton, Ontario  
L6Y 5S5  
[www.sanis.com](http://www.sanis.com)

**Date de révision :**  
le 7 janvier 2020

N° de contrôle : 234684

## Table des matières

MODE D'ACTION.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE.....	4
PRÉCAUTIONS.....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
EFFETS INDÉSIRABLES.....	9
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE.....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES.....	12
PHARMACOLOGIE.....	13
TOXICOLOGIE.....	16
RÉFÉRENCES.....	20
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>23</b>

## MODE D'ACTION

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

L'utilisation concomitante de 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.

LORAZEPAM (lorazépam) est une benzodiazépine active dotée d'une action dépressive sur le système nerveux central. Le lorazépam possède des propriétés anxiolytiques et sédatives qui en font un agent utile pour le soulagement symptomatique de l'anxiété pathologique chez les patients souffrant de troubles d'anxiété donnant lieu à une incapacité fonctionnelle importante, mais qui n'est pas considéré comme indiqué dans le traitement de l'anxiété réactionnelle.

Le lorazépam, a-t-on montré, exerce aussi une activité anticonvulsivante.

Le lorazépam est rapidement absorbé après administration orale, les concentrations plasmatiques de lorazépam libre culminant au bout de 2 heures (intervalle de 1 à 6 h). L'administration intraveineuse donne lieu à des concentrations plasmatiques de pointe en quelques minutes, tandis qu'avec la voie intramusculaire, il faut attendre entre 60 et 90 minutes. Après administration sublinguale, les concentrations plasmatiques maximales s'observent au bout de 60 minutes. Les valeurs de la demi-vie d'absorption du lorazépam sont en moyenne de 12 et de 19 minutes dans le cas de la voie intramusculaire, tandis que s'ajoute un délai additionnel de 15 et 17 minutes avec la voie orale. La biodisponibilité est toutefois la même, quelle que soit la voie d'administration employée.

Le lorazépam subit une glucuroconjugaison rapide, qui le transforme en un métabolite ne possédant aucune activité pharmacologique démontrable et qui est excrété principalement dans l'urine. De très petites quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées dans l'urine et le plasma.

La demi-vie sérique du lorazépam oscille entre 12 et 15 heures, tandis que celle du conjugué varie entre 16 et 20 heures. La majeure partie du médicament (88 %) est excrétée dans l'urine, 75 % s'y retrouvant sous forme de glucuroconjugué. Aux concentrations cliniquement pertinentes, environ 85 % du lorazépam est lié aux protéines plasmatiques.

Des cas d'amnésie antérograde, où le sujet n'a plus souvenir des événements qui se sont produits durant la période pendant laquelle le médicament a exercé son action, ont été signalés qui semblent être liés à la dose.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

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

L'anxiété et la tension associées au stress de la vie quotidienne n'ont généralement pas besoin d'être traitées à l'aide d'anxiolytiques.

## **CONTRE-INDICATIONS**

LORAZEPAM (lorazépam) est contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome à angle aigu, ainsi que chez ceux qui présentent une hypersensibilité connue 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.**

LORAZEPAM (lorazépam) n'est pas recommandé pour le traitement de la dépression névrotique ou des réactions psychotiques. En raison de l'expérience clinique insuffisante, le lorazépam n'est pas recommandé chez les patients de moins de 18 ans (voir PRÉCAUTIONS). Étant donné que LORAZEPAM a un effet dépresseur sur le système nerveux central, les patients doivent être mis en garde contre l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC. Ils doivent également être avertis de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement par le lorazépam, en raison d'une potentialisation possible des effets du médicament.

Des cas de sédation excessive ayant été observés chez des sujets ayant reçu des doses thérapeutiques standard de lorazépam, les patients sous LORAZEPAM doivent être mis en garde contre le danger de s'engager dans des activités risquées nécessitant de la vigilance mentale et de la coordination motrice, comme la conduite automobile ou l'utilisation de machines dangereuses.

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

Emploi durant la grossesse : LORAZEPAM ne doit pas être employé pendant la grossesse. Selon plusieurs études, l'administration de benzodiazépines durant la grossesse pourrait être associée à une augmentation du risque de malformation congénitale (voir TOXICOLOGIE).

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.

Comme le lorazépam aussi est une benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez les femmes en âge de procréer. Si ce médicament est prescrit à une telle femme, celle-ci doit être avertie de communiquer avec son médecin si elle entend devenir enceinte ou croit l'être, afin de discuter de l'interruption du traitement.

Chez les femmes, les taux de lorazépam observés dans le sang du cordon ombilical indiquent que ce composé, de même que son glucuronoconjugué, traversent 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.

Emploi durant l'allaitement : Étant donné que le lorazépam a été décelé dans le lait maternel, cet agent ne devrait pas être administré aux mères qui allaitent, à moins que les bienfaits prévus pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le nourrisson.

Sédation et incapacité de téter ont déjà été observées chez des nourrissons de mères sous benzodiazépines, raison pour laquelle il faut surveiller l'apparition d'effets pharmacologiques (sédation et irritabilité entre autres) chez ceux qui reçoivent le sein d'une mère en traitement.

Emploi chez les enfants : **Le lorazépam ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.** L'innocuité et l'efficacité du lorazépam n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir TOXICOLOGIE).

## PRÉCAUTIONS

Le lorazépam doit être utilisé avec précaution chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (p. ex. MPOC, syndrome d'apnée du sommeil).

Une dépression préexistante peut émerger ou s'aggraver durant la prise de benzodiazépines, lorazépam compris. Les benzodiazépines peuvent faire apparaître une tendance suicidaire occulte chez les patients déprimés et ne doivent donc pas être utilisées sans un traitement antidépresseur approprié.

Des cas occasionnels de réactions paradoxales ont été signalés pendant l'utilisation de benzodiazépines (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La probabilité de telles réactions est plus

élevée chez les enfants et les personnes âgées. Si une réaction de ce type se produit, il faut alors interrompre l'administration du médicament.

Emploi chez les personnes âgées : Même si les doses employées sont faibles, les personnes âgées, les patients affaiblis et ceux qui souffrent de syndrome organique cérébral sont sujets à la dépression du SNC lors d'un traitement par les benzodiazépines. Par conséquent, afin d'éviter toute sédation exagérée ou atteinte neurologique, il faut amorcer le traitement avec de très faibles doses initiales et tenir compte de la réponse du patient.

Dans le cas des patients âgés ou affaiblis, on réduira la dose initiale d'environ 50 % et on ajustera la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

Risque de pharmacodépendance : LORAZEPAM (lorazépam) ne devrait pas être administré aux patients qui ont tendance à abuser des médicaments. Le lorazépam peut faire l'objet d'abus, en particulier chez les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.

L'emploi de ce médicament chez des patients que l'on considère comme sujets à la dépendance psychologique commande la prudence et il est conseillé d'interrompre le traitement graduellement si le patient a reçu de fortes doses.

L'emploi des benzodiazépines, dont le lorazépam, peut entraîner une dépendance physique et psychologique. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement, et il est plus élevé encore chez les patients qui ont des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme, ou encore qui ont de graves troubles de la personnalité. Le risque de dépendance au lorazépam est moins élevé si les doses sont appropriées et que le traitement est de courte durée. En général, les benzodiazépines ne devraient être prescrites que pour une courte période (p. ex. 2 à 4 semaines). L'utilisation prolongée du lorazépam n'est pas recommandée.

Emploi chez les patients souffrant de troubles mentaux ou émotifs : LORAZEPAM (lorazépam) n'est pas recommandé pour le traitement de la psychose ou de la dépression. Étant donné ces médicaments peuvent donner lieu à une stimulation ainsi qu'à d'autres réactions paradoxales chez les patients psychotiques, on ne doit pas les utiliser chez les patients ambulatoires que l'on soupçonne en proie à des tendances psychotiques.

Comme dans le cas des autres sédatifs anxiolytiques, le lorazépam ne devrait pas être utilisé chez les patients souffrant d'anxiété non pathologique. De même, ces médicaments ne sont pas efficaces chez les patients souffrant de troubles du caractère et de la personnalité ou chez les patients atteints de névrose obsessionnelle-compulsive.

Il faut être conscient, lorsqu'on emploie LORAZEPAM, de la possibilité que le patient ait des tendances suicidaires, et que des mesures de protection puissent être nécessaires.

Emploi en présence d'insuffisance rénale ou hépatique : Étant donné que le foie est le site de conjugaison le plus probable du lorazépam et que l'excrétion du glucuronide qui en résulte relève de la fonction rénale, l'administration de LORAZEPAM chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale légère ou modérée commande les mesures de précautions habituelles, à savoir un ajustement approprié de la posologie. Si LORAZEPAM doit être

administré pendant une période prolongée, on doit alors vérifier périodiquement l'hémogramme et la fonction hépatique.

En présence d'insuffisance hépatique grave, la posologie doit être ajustée avec soin, en fonction de la réponse du patient. L'administration de doses plus faibles peut être suffisante chez ces patients.

Comme dans le cas de toutes les benzodiazépines, l'encéphalopathie hépatique peut être aggravée par l'emploi du lorazépam. Celui-ci doit donc être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave et/ou d'encéphalopathie.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Si l'on prévoit utiliser le lorazépam en concomitance avec d'autres médicaments qui agissent sur le SNC, il faut considérer avec soin la pharmacologie des agents que l'on entend employer, car il est possible que les effets de certains médicaments soient accentués. Les benzodiazépines, lorazépam compris, produisent une dépression additive du SNC lorsqu'elles sont administrées avec d'autres déprimeurs du SNC, comme les barbituriques, les antipsychotiques, les sédatifs-hypnotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques ayant des effets sédatifs, les anticonvulsivants, les anesthésiques et l'alcool.

### **Opiïdes**

En raison d'effets déprimeurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris LORAZEPAM, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma ou de mort. 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 MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines).

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'utilisation concomitante de clozapine et de lorazépam peut produire une sédation marquée, une salivation excessive et de l'ataxie.

L'administration conjointe de lorazépam et de valproate peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une réduction de la clairance du lorazépam. La posologie du lorazépam doit donc être réduite de moitié environ chez les patients qui reçoivent du valproate en concomitance.

L'administration conjointe de lorazépam et de probénécide peut accélérer le début d'action ou prolonger l'effet du lorazépam, en raison de l'augmentation de sa demi-vie et de la diminution de



sa clairance totale. La posologie du lorazépam doit donc être réduite de moitié environ chez les patients qui reçoivent du probénécide en concomitance.

L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs du lorazépam et des autres benzodiazépines.

Le lorazépam produit aussi un effet déprimeur 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.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

L'effet indésirable signalé le plus souvent est la somnolence.

La liste ci-dessous présente par système ou appareil touché les effets indésirables ayant été signalés :

### **Ensemble de l'organisme**

Œdème de Quincke, asthénie, faiblesse musculaire, réactions anaphylactiques, variation du poids, réactions d'hypersensibilité, hyponatrémie, hypothermie, syndrome d'antidiurèse inappropriée.

### **Appareil cardiovasculaire**

Hypotension.

### **Appareil digestif**

Nausées, constipation, modification de l'appétit, hausse de la bilirubine, ictère, hausse des transaminases hépatiques, hausse de la phosphatase alcaline.

### **Sang/Système lymphatique**

Agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopénie.

### **Système nerveux et organes des sens (les effets des benzodiazépines sur le SNC dépendent de la dose; la dépression du SNC est d'autant plus prononcée que la dose est élevée.)**

Amnésie antérograde, somnolence, fatigue, sédation, ataxie, confusion, dépression, mise au jour d'une dépression masquée, étourdissements, variation de la libido, impuissance, amoindrissement de l'orgasme, symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertiges, troubles visuels (comprendant la diplopie et la vue brouillée), dysarthrie/trouble de l'élocution, céphalées, convulsions, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, idéations suicidaires/tentative de suicide, problèmes d'attention ou difficultés de concentration, troubles de l'équilibre, réactions paradoxales (comprendant l'anxiété, l'agitation, l'excitation, l'hostilité, l'agressivité, la rage, les troubles du sommeil et l'insomnie, la stimulation sexuelle, les hallucinations), agitation psychomotrice.

### **Appareil respiratoire**

Dépression respiratoire, apnée, aggravation de l'apnée du sommeil (le degré de dépression respiratoire provoquée par les benzodiazépines est dose-dépendant; la dépression est d'autant

plus prononcée que la dose est élevée), aggravation de la MPOC, troubles oto-rhino-laryngologiques.

### **Peau**

Réactions cutanées allergiques, alopécie.

Il existe des signes qui indiquent qu'une tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines se développe.

L'emploi de benzodiazépines, fait connu, peut donner lieu à un relent d'hostilité ou à d'autres effets paradoxaux, comme de l'irritabilité et de l'excitabilité. La survenue de réactions paradoxales est plus probable chez les enfants et les personnes âgées. Si une réaction de ce type se produit, il faut alors interrompre l'administration du médicament. De plus, d'autres effets ont été signalés avec ces agents, en l'occurrence des cas d'hypotension, de confusion mentale, de troubles de l'élocution, de sédation excessive ainsi que des valeurs anormales de l'hématocrite et des épreuves de la fonction rénale et de la fonction hépatique.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Les cas de surdosage de lorazépam signalés durant la période de pharmacovigilance résultent principalement de la consommation concomitante d'alcool et/ou d'autres médicaments.

Symptômes : Dans les cas légers, le surdosage de benzodiazépines, dont le lorazépam, donne lieu à des symptômes de somnolence, de confusion mentale et de léthargie. Dans les cas plus graves, les symptômes peuvent comprendre l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, l'hypnose, le coma de stade I à III et, très rarement, le décès. La gravité des symptômes varie et, en plus de ceux mentionnés précédemment, ces derniers peuvent inclure la dysarthrie, des réactions paradoxales, la dépression du SNC, la dépression respiratoire et la dépression cardiovasculaire.

Traitement : En cas de surdosage oral, si la victime n'a pas vomi spontanément et qu'elle est pleinement consciente, on peut l'amener à vomir en lui administrant 20 à 30 mL de sirop d'ipéca (toutefois, s'il y a risque d'aspiration, le vomissement n'est pas recommandé). On recommande de pratiquer un lavage gastrique le plus tôt possible et de remplir ensuite l'estomac avec 50 à 100 g de charbon activé qu'on laissera en place.

La dialyse a peu d'effet sur le lorazépam, mais son métabolite inactif, le lorazépam glucuroconjugué, pourrait être hautement dialysable.

Un traitement de soutien général doit être amorcé au besoin. Les signes vitaux et l'équilibre liquidien doivent être surveillés attentivement. La perméabilité des voies respiratoires doit être maintenue; employer la respiration assistée au besoin. Si la fonction rénale est normale, la diurèse forcée, par l'administration de liquides et d'électrolytes intraveineux, peut accélérer l'élimination

des benzodiazépines de l'organisme. De plus, l'administration d'un diurétique osmotique, comme le mannitol, peut être efficace comme mesure d'appoint. Dans les cas plus critiques, la dialyse rénale et l'exsanguinotransfusion peuvent être indiquées. D'après les comptes rendus publiés, l'administration d'une perfusion intraveineuse de 0,5 à 4 mg de physostigmine à raison de 1 mg/minute peut contrecarrer les signes et symptômes d'effets anticholinergiques centraux exagérés (confusion, perturbation mnésique, troubles visuels, hallucinations, délire), mais les risques associés à l'emploi de la physostigmine (p. ex. induction de convulsions) commandent que l'on s'assure que les bienfaits cliniques éventuels leur sont supérieurs.

Dans le cas des patients hospitalisés, on peut employer le flumazénil — antagoniste des benzodiazépines — comme traitement d'appoint, mais cet agent n'autorise pas l'abandon des mesures appropriées dans le traitement du surdosage. En outre, le médecin doit être conscient du risque de convulsions associé à l'emploi du flumazénil, en particulier chez les patients qui prennent des benzodiazépines depuis longtemps ou qui sont victimes d'un surdosage d'antidépresseurs tricycliques.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**POSOLOGIE :** La dose de LORAZEPAM et la durée du traitement doivent être individualisées et ajustées avec soin, de manière à éviter toute sédation excessive ou altération des fonctions mentale et motrice.

Comme dans le cas des autres anxiolytiques sédatifs, les traitements pour le soulagement symptomatique de l'anxiété chez les patients psychonévrotiques devraient être de courte durée, et la première ne devrait pas dépasser une semaine sans que soit réévaluée la nécessité d'une prolongation limitée. L'ordonnance initiale devrait se limiter à une semaine de traitement et ne pas se renouveler automatiquement. Les ordonnances subséquentes, si besoin est, devraient elles aussi être faites pour une durée de traitement limitée.

Le médecin doit s'en tenir à la plus petite de LORAZEPAM (lorazépam) faisant preuve d'efficacité et la prescrire pour la plus courte période possible. Comme le risque de symptômes de sevrage et de phénomène de rebond est plus élevé en cas d'interruption soudaine du traitement, celui-ci devrait prendre fin graduellement. Des symptômes de sevrage (p. ex. insomnie de rebond) peuvent se manifester après l'interruption d'un traitement aux doses recommandées, même si celui-ci n'a duré qu'une semaine. On doit éviter d'interrompre le traitement d'un seul coup et, dans le cas d'une période d'utilisation prolongée, on doit prévoir un plan de réduction graduelle de la dose de lorazépam.

Divers symptômes ont été signalés par suite de l'interruption du traitement par les benzodiazépines, notamment les manifestations suivantes : céphalées, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, sudation, phénomène de rebond, dysphorie, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement/picotements des membres, hypersensibilité à la lumière, modifications de la perception du bruit et des contacts physiques, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations, délire, convulsions, tremblements, crampes abdominales, myalgies, agitation, palpitations, tachycardie, attaques de panique, vertiges, hyperréflexivité,

amnésie temporaire et hyperthermie. Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les patients qui souffrent de troubles convulsifs préexistants ou qui prennent d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif, comme des antidépresseurs.

Trouble d'anxiété généralisée : La dose quotidienne initiale recommandée chez les adultes est de 2 mg par voie orale, fractionnée en deux prises de 0,5 mg et une prise de 1 mg ou en deux prises de 1 mg chacune. La posologie quotidienne doit être augmentée ou diminuée prudemment, par paliers de 0,5 mg, selon la tolérance et la réponse du patient. La posologie quotidienne habituelle est de 2 à 3 mg, mais la dose optimale peut varier d'un patient à l'autre, allant de 1 mg à 4 mg. En règle générale, la dose quotidienne ne devrait pas dépasser 6 mg.

La dose initiale quotidienne ne devrait pas dépasser 0,5 mg chez les personnes âgées et les patients affaiblis, et elle doit être ajustée graduellement, avec le plus grand soin, en fonction de la tolérance et de la réponse du patient.

### **PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES**

Comprimés plats à bords biseautés, de forme ronde, de petite taille et de couleur blanche, portant la marque « N » gravée d'un côté, et « 0.5 » de l'autre. Chaque comprimé LORAZEPAM contient 0,5 mg de lorazépam. Offerts en flacons de 100 et 1000 comprimés.

Comprimés plats à bords biseautés, en forme de capsule, de petite taille et de couleur blanche, unis d'un côté et portant la marque « N | 1 » gravée de l'autre. Chaque comprimé LORAZEPAM contient 1,0 mg de lorazépam. Offerts en flacons de 100 et 1000 comprimés.

Comprimés plats à bords biseautés, de forme ovale et de couleur blanche, unis d'un côté et portant la marque « N | 2 » gravée de l'autre. Chaque comprimé LORAZEPAM contient 2,0 mg de lorazépam. Offerts en flacons de 100 et 1000 comprimés.

Flacons : Conserver à une température contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

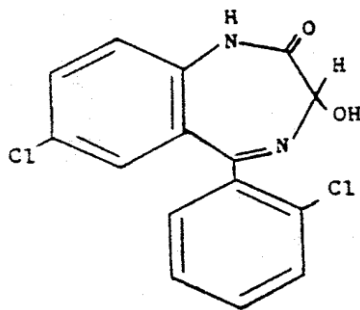
#### Ingrédients non médicinaux :

Comprimés LORAZEPAM de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg : amidon, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

## PHARMACOLOGIE

Constituant de LORAZEPAM, le lorazépam, dont le nom systématique est 7-chloro-5-(o-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, possède la structure suivante :

**Figure 1 : Formule structurale du lorazépam**



Le lorazépam est une benzodiazépine dotée de propriétés dépressives sur le SNC. Chez l'animal de laboratoire, cette molécule produit une désinhibition ainsi que des effets sédatifs, anticonvulsivants, myorésolutifs, ataxiques et hypnotiques.

Des études menées chez le rat montrent que le lorazépam produit une diminution de la réaction d'évitement du tapis roulant sans toutefois modifier la réaction de fuite, une augmentation des réactions durant la période de chocs électriques dans le test du conflit, une augmentation des réponses incorrectes dans un test de discrimination et une diminution de la suppression conditionnée s'il est administré avant le test de peur conditionnée, cette suppression étant au contraire augmentée si le lorazépam est administré avant que l'animal ne repasse le test. Ces effets ont été observés à des doses allant de 0,05 à 20 mg/kg i.p. Dans certains de ces tests, on a aussi utilisé du diazépam, et des résultats similaires ont été obtenus avec des doses équivalent à 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 récompensés avec du lait sucré et conditionnés à des réactions simples de peur par de légers chocs électriques. Tandis que l'administration intrapéritonéale de 0,9 mg/kg de lorazépam le jour de l'entraînement a entraîné une inhibition de 70 % à 75 % de la peur conditionnée, il a fallu 2,7 mg/kg de diazépam et 5 mg/kg de chlordiazépoxyde ou d'oxazépam pour obtenir des résultats similaires. Cadrant avec les interprétations relatives à l'apprentissage dépendant de l'état, l'injection d'une deuxième dose de lorazépam juste avant le test de rétention de la peur a complètement rétabli la suppression conditionnée des rats.

Après avoir d'abord perturbé le comportement alimentaire, l'injection intrapéritonéale de doses quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de chlordiazépoxyde, de scopolamine ou d'amobarbital, l'a ensuite favorisé. À la suite du conditionnement des animaux à la peur, tous les médicaments, sauf la scopolamine, ont augmenté la suppression conditionnée dans le test de rétention. À la lumière de ces tests à doses répétées, qui permettent l'installation d'une tolérance

aux effets déprimeurs, il est peu probable que les benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention de la suppression conditionnée par un quelconque effet secondaire dépressif.

Chez des rats conditionnés à la peur par des chocs électriques d'intensité variable, le lorazépam a davantage augmenté le temps de latence d'abreuvement dans le test de rétention chez les animaux ayant subi des chocs de haute intensité que chez ceux ayant reçu des chocs d'intensité moyenne ou faible.

Chez la souris, l'administration de faibles doses de lorazépam a prévenu les convulsions induites par le pentylènetétrazol (DE<sub>50</sub> orale de 0,07 mg/kg), tandis qu'il a fallu administrer des doses beaucoup plus élevées (0,5 à 5,0 mg/kg po) pour élever le seuil de convulsions provoquées par les électrochocs. On a montré que le lorazépam est plus puissant que le diazépam pour contrer les convulsions provoquées par le pentylènetétrazol, qu'il soit administré par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse. Le lorazépam inhibe également la stimulation causée par la morphine. La DE<sub>50</sub> du lorazépam et celle du clonazépam pour contrer les convulsions induites par le pentylènetétrazol sont toutes deux inférieures à 1 mg/kg lorsque ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse ou orale dans la minute qui précède la provocation.

Certaines observations faites chez le singe montrent de manière évidente l'action sédatrice du lorazépam. Chez cet animal, l'administration de doses relativement élevées ont d'abord provoqué une brève dépression, après quoi une longue période de sédation évidente s'est ensuivie. Ces résultats ont été corroborés par le comportement de chats et de souris ayant reçu du lorazépam. Chez la 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 un choc appliqué sur les pattes chez la souris, ainsi que par la réaction des rats et des singes-écureuils dans une série de tests de conflit considérés comme étant des prédicteurs spécifiques de l'action anxiolytique.

Les effets déprimeurs généraux induits par l'administration de doses répétées de lorazépam chez le rat diminuent rapidement tandis que l'action anticonfliktuelle du médicament persiste, ce qui suggère que, tandis que les effets anxiolytiques du lorazépam sont durables, toute perturbation du comportement est passagère.

Chez le singe rhésus, l'administration IV de doses de 5 à 50 mg/kg a causé 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 mise en évidence chez le chat anesthésié, ce qui semble indiquer que le lorazépam a un effet myorésolutif central chez cette espèce. Cependant, les doses nécessaires pour produire une inhibition significative de ce réflexe étaient plus élevées dans le cas du lorazépam que dans le cas du diazépam.

La suppression du réflexe linguomandibulaire chez le chat comme mesure de l'effet myorésolutif central du médicament a permis de montrer que l'activité du lorazépam est proportionnelle à la dose entre 0,25 et 2 mg/kg IV, et le fait que le réflexe rotulien n'ait pas été supprimé indique un effet préférentiel sur les voies polysynaptiques.

Des études sur la fonction cardiovasculaire d'animaux anesthésiés ont montré que le lorazépam, administré par injection intrapéritonéale à raison de 0,1 mg/kg, a peu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. L'administration d'une deuxième injection de 0,9 mg/kg une heure plus tard a causé une certaine dépression des paramètres cardiovasculaires chez des chats et des chiens anesthésiés. L'administration de doses supérieures à 0,9 mg/kg a entraîné une baisse moyenne d'environ 40 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les électrocardiogrammes enregistrés vers la fin d'une étude d'une durée de 33 à 34 jours au cours de laquelle des beagles ont reçu des injections intramusculaires quotidiennes de lorazépam ne montraient qu'une légère hausse de la fréquence cardiaque, tant chez les animaux témoins, ayant reçu l'excipient, que chez les animaux traités par le médicament.

Le lorazépam étant susceptible d'être utilisé en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques, des études sur les interactions médicamenteuses ont été entreprises. Le lorazépam n'a pas modifié la DL<sub>50</sub> de la morphine chez le rat. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL<sub>50</sub> orale du lorazépam chez la souris, l'effet dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez le rat en présence de phénelzine. Comme dans le cas des autres anxiolytiques sédatifs, l'administration de lorazépam a réduit la quantité de thiopental IV nécessaire pour induire l'hypnose et l'arrêt respiratoire chez la souris.

L'administration quotidienne de doses orales de lorazépam durant 59 jours à des beagles n'a pas modifié l'action anticoagulante de la bishydroxycoumarine. Chez des chats décérébrés, l'administration de doses intraveineuses de diazépam ou de lorazépam n'a pas eu d'incidence sur l'intensité ou la durée du blocage neuromusculaire des muscles squelettiques provoqué par la gallamine ou le suxaméthonium.

Le pouvoir du lorazépam (10 mg/kg), du diazépam (5 mg/kg) et du chlordiazépoxyde (20 mg/kg) à entraîner une pharmacodépendance par diverses voies d'administration chez le singe rhésus a été évalué chez des spécimens normaux, des animaux ayant une dépendance au barbital et enfin 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, en particulier à la suite du sevrage de lorazépam.

Le pouvoir irritant du lorazépam injectable a été comparé avec celui du diazépam chez des souris et des lapins. Bien que le degré d'irritation produite par l'une et l'autre substances ait varié selon la voie d'administration, l'excipient expérimental semble avoir été la principale cause d'irritation. Le pouvoir hémolytique du lorazépam dans un excipient expérimental a varié de léger à modéré dans le sang du lapin, et de faible à léger dans le sang humain et le sang du chien.

Des études sur le métabolisme du lorazépam ont été effectuées chez la souris, le rat, le chat, le chien et le porc miniature, notamment en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la biotransformation du produit. Pour ce faire, on a utilisé du lorazépam ordinaire ainsi que du lorazépam marqué au <sup>14</sup>C. Le résultat le plus important a été la conjugaison du lorazépam avec l'acide glucuronique chez toutes les espèces étudiées. Le lorazépam glucuroconjugué, essentiellement inactif comme anxiolytique, constituait le principal produit d'excrétion urinaire lié au médicament chez toutes les espèces, sauf dans le cas du rat, animal chez lequel une biotransformation plus poussée a eu lieu en sus de la glucuroconjugaison.

Chez le rat, les concentrations maximales de lorazépam intact dans le sang entier et le plasma ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du médicament par voie orale, et elles ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez le chien et le porc miniature, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam glucuroconjugué. Ces observations cadrent avec l'élimination rapide observée chez le chien après administration du lorazépam par voie intraveineuse, circonstance dans laquelle la demi-vie a été estimée à 1,6 heure, aucune trace de médicament libre n'ayant été retrouvée dans le plasma six heures plus tard. 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.

La distribution tissulaire du <sup>14</sup>C-lorazépam est presque uniforme chez le rat, sauf en ce qui a trait aux organes de l'absorption et de l'excrétion.

Les variations du profil d'excrétion urinaire d'une espèce à l'autre ont été étudiées qualitativement chez la souris, le rat, le chat, le chien et le porc miniature. Le principal produit d'excrétion urinaire était le lorazépam glucuroconjugué. Chez le chien, la biotransformation du lorazépam semble être indépendante de la dose; chez le rat au contraire, non seulement la biotransformation semble-t-elle dépendre de la dose, en outre, plutôt que de donner surtout lieu au glucuroconjugué du lorazépam, comme chez l'être humain et les autres espèces, elle engendre quantité d'autres métabolites. Aucune différence n'a été notée entre les sexes quant au profil d'excrétion urinaire observé chez les diverses espèces étudiées. Le pic d'excrétion urinaire a été observé après 2 à 6 heures et, chez certaines espèces, la totalité du médicament a été récupérée dans l'urine et les fèces au bout de 48 heures.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë :

Voie orale : Les valeurs de la DL<sub>50</sub> vont de 1850 – 5010 mg/kg chez la souris à 5000 mg/kg chez le rat et 2000 mg/kg chez le chien. Par voie intrapéritonéale, la DL<sub>50</sub> est de 700 mg/kg chez le rat et la souris. Chez le rat et la souris, la DL<sub>50</sub> chez les nouveau-nés est de 200 mg/kg et de 250 mg/kg, respectivement.

Les signes observés durant les essais sur la toxicité aiguë comprenaient une sédation modérée ou 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.

Voie parentérale : La toxicité aiguë du lorazépam chez les souris et les rats adultes s'établit comme suit :



ESPÈCE	VOIE		DL <sub>50</sub> (mg/kg)
	D'ADMINISTRATION		
Souris	i.m.		70
	i.p.		46
	i.v.		24
Rat	i.m.		59
	i.p.		48

Chez le beagle, la DL<sub>50</sub> approximative du lorazépam intraveineux a été évaluée à 50 mg/kg (équivalent à 10 mL/kg). Compte tenu de son volume, la plus forte dose intramusculaire de lorazépam ayant pu être administrée aux chiens a été de 25 mg/kg (équivalent à 5 mL/kg). Il semble que la toxicité du lorazépam injectable, chez les trois espèces, soit presque entièrement due à l'excipient utilisé.

#### Toxicité chronique :

Voie orale : Des doses de lorazépam de 14,5 à 400 mg/kg/jour ont été administrées par voie alimentaire à des rats lors de plusieurs études d'une durée de 4 à 82 semaines. Dans celles à long terme, une diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral a été observée aux doses les plus élevées, tandis qu'avec les doses plus faibles, le gain pondéral a eu tendance à être plus élevé chez les animaux traités que chez les animaux témoins. Une sédation et une ataxie transitoires liées à la dose sont également survenues, de même que des convulsions, en particulier après le sevrage. La seule anomalie pathologique constatée à l'examen macroscopique a été une dilatation de l'œsophage, observée à diverses posologies chez un certain nombre d'animaux. Cette anomalie, dont on ignore pour l'instant la portée, a aussi été constatée avec le diazépam.

Une augmentation du poids du foie, des reins, de la thyroïde, des surrénales et des testicules, de même qu'une hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires, une dégénérescence albumineuse et une perte de glycogène ont été observées chez les animaux traités. Des modifications nucléaires des hépatocytes hypertrophiés ont également été observées aux doses plus élevées. Dans une étude, les follicules thyroïdiens étaient tapissés de grandes cellules et étaient d'autant plus nombreux que la dose était élevée. Les effets sur la biochimie sanguine comprenaient une augmentation des protéines sériques et des taux de cholestérol et une diminution de la phosphatase alcaline sérique. Plus marquées chez les femelles, ces modifications ont surtout été observées aux doses élevées. Trois études de 6 à 52 semaines ont été menées chez le chien, dans lesquelles les animaux ont reçu des doses orales allant jusqu'à 480 mg/kg par jour. Aux premiers stades des études, les vomissements ont été fréquents. La plupart des chiens traités ont présenté les signes suivants : sédation, ataxie, tremblements, agitation, excitation, appréhension, salivation, halètement, vocalisation, faiblesse musculaire et dépression. Parmi ces signes, seule la sédation a persisté. Des cas de polydipsie ont aussi été observés. Des cas d'augmentation du poids de la rate, du foie et des testicules ont été observés et, à la plus forte dose, les taux de phosphatase alcaline sérique et l'hématocrite étaient élevés. Une augmentation des plaquettes et du cholestérol a aussi été observée dans l'étude à long terme.

Voie parentérale : Lors de deux études menées chez des rats adultes, du lorazépam a été administré par voie intraveineuse aux animaux pendant 10 jours, ou par voie intramusculaire

pendant 33 à 37 jours. La consommation alimentaire et le gain pondéral en ont été peu affectés.

La plupart des animaux ont été, jusqu'à un certain point, calmés par le sédatif et même ataxiques aux fortes doses. Une différence statistiquement significative a été observée dans les deux études entre les valeurs hématologiques obtenues chez les animaux traités et celles des animaux témoins, mais celles-ci sont demeurées dans les limites de la normale. À l'exception peut-être de la diminution du glucose sérique observée dans la deuxième étude, toutes les différences eu égard aux paramètres biochimiques sériques étaient minimes et peu importantes sur le plan biologique. Les examens ophtalmoscopiques n'ont révélé aucune anomalie oculaire dans l'une ou l'autre étude.

Le poids de certains des organes des animaux traités par le lorazépam différait grandement de celui des organes des animaux témoins, mais les variations pondérales observées ne présentaient aucune constante.

Dans les deux études, l'examen histopathologique effectué à la fin de l'étude a révélé une réaction tissulaire marquée au point d'injection chez les rats traités soit par le lorazépam, soit par l'excipient seul. La seule autre anomalie pathologique considérée comme liée au traitement était une hématoïose splénique extramédullaire de degré inhabituel, état qui s'est limité principalement aux animaux ayant reçu de fortes doses dans la deuxième étude. Aucune modification de la moelle osseuse ou des tissus lymphoïdes ne l'accompagnait.

Pendant 33 à 34 jours, des beagles pur-sang ont reçu des doses quotidiennes de lorazépam de 2,5, 5,0 ou 10,0 mg/kg par injection intramusculaire, ce qui n'a affecté que légèrement leur comportement, et encore de manière occasionnelle. Appétit et variation du poids corporel étaient semblables chez les chiens traités et chez les chiens non traités, mais la consommation d'eau était plus élevée chez les animaux traités. Quelques épisodes de vomissements et de selles molles occasionnelles ont été observés. Des plaies au point d'injection se sont développées chez les animaux traités et chez les chiens témoins ayant reçu l'excipient. Une légère augmentation de la fréquence cardiaque des animaux témoins ayant reçu l'excipient et des chiens traités par le lorazépam a été observée sur l'électrocardiogramme enregistré vers la fin de l'étude. Les variations observées dans plusieurs paramètres hématologiques chez les chiens témoins et les chiens traités par le lorazépam ont été attribuées à la perte de sang et aux réactions inflammatoires au point d'injection. L'analyse statistique des valeurs biochimiques moyennes du sang par groupe a fait ressortir plusieurs différences significatives chez les chiens ayant reçu des doses intermédiaires ou élevées de lorazépam et chez ceux n'ayant reçu que l'excipient. À l'exception peut-être des taux élevés de cholestérol, d'ALAT et d'ASAT, ces différences étaient minimes et ont été jugées comme étant sans importance sur le plan biologique. La hausse des taux d'ASAT a été attribuée à l'inflammation au point d'injection. Bien que certaines modifications aient pu faire penser à une atteinte hépatique, aucune altération histologique de cet organe n'a été observée. Des réactions inflammatoires marquées au point d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par l'excipient.

Une hématoïose splénique est survenue à divers degrés parmi les animaux traités et les témoins. Quatre chiens traités par le lorazépam et deux animaux témoins ayant reçu l'excipient ont présenté une hypercellularité médullaire, effet probablement dû à la perte de sang et au stress au point d'injection.

### Étude des effets sur la reproduction :

Voie orale : Plusieurs études couvrant divers stades du cycle de reproduction ont été effectuées chez le rat, le lapin et la souris afin de connaître les effets du lorazépam sur la reproduction. Le médicament 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 du nombre de résorptions, une augmentation de la fréquence de perte complète de la portée, 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. Des malformations mineures ou majeures ont été observées dans les expériences menées chez le lapin et la souris, notamment les suivantes : fente palatine, rotation anormale d'un membre postérieur, 13<sup>e</sup> côtes surnuméraires, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou liées à la dose, et peut-être ont-elles été provoquées par le médicament.

Neurotoxicité au stade du développement : Des études précliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui inhibent les récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA) et/ou potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut accroître la mort des cellules neuronales dans le cerveau. En effet, on a observé à long terme des déficits cognitifs et comportementaux chez de jeunes animaux ayant reçu ces agents durant la phase de pointe de développement du cerveau. D'après des comparaisons réalisées entre différentes espèces animales, la fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspondrait, chez l'humain, à une exposition allant du troisième trimestre de la grossesse à la fin de la première année de vie, voire jusqu'à l'âge de 3 ans environ. Les données relatives au lorazépam sur ce plan sont limitées, mais comme ce dernier potentialise l'activité du GABA, il pourrait exercer des effets similaires. On ignore la portée clinique des observations faites chez l'animal.

Voie parentérale : Les répercussions potentielles du lorazépam sur la reproduction et sur le développement fœtal ont été étudiées chez des rats et des lapins ayant reçu le médicament par voie intraveineuse. Le lorazépam injectable a été associé dans une certaine mesure au nombre de résorptions, à la taille des portées et aux poids des petits chez les deux espèces, mais ces effets n'étaient ni constants ni liés à la dose.

Le lorazépam injectable ne s'est révélé tératogène ni chez le rat, ni chez le lapin.

## 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; 2:69-71.
3. Brunaud M, Rocand J. Une nouvelle benzodiazépine, 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 benzodiazépine 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. De Buck R. Clinical experience with lorazepam in the treatment of neurotic patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 1973; 1:291-295.
8. Denaut M, Yernault JC, De Coster A. Double blind comparison of the respiratory effects of parental lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. *Curr Med Res Opin* 1975; 2:611-615.
9. Dundee JW, George KA. Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 4:45-50.
10. Dundee JW, Johnston HML, Gray RC. Lorazepam as a sedative-amnesic in an intensive care unit. *Curr. Med. Res. and Opinion.* 1976; 4:290-295.
11. Eaves D, Jain VK, Swinson RP. A double blind controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. 1973; 1:265-268.
12. Elliot HW. Metabolism of lorazepam. *Br. J. Anaesth.* 1976; 48:1017-1023.
13. Gale G, Galloon S. Lorazepam as a premedication. *Can Anaesth Soc J* 1976; 23:22-28.
14. Galloon S, Gale GD, Lancee WJ. Comparison of lorazepam and diazepam as Premedicants. *Br J Anaesth* 1977; 49:1256-1269.
15. Gasser CJ, Kaufman RD, Bellville WJ. Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital and pentazocine. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:170-174.

16. 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.
17. Goldberg HL, Finnerty RJ, Cole JO. A study of anti-anxiety effects of WY-4036. *Compr. Psychiatry.* 1974; 15:95-200.
18. Greenblatt DJ, et.al. Clinical pharmacokinetics of lorazepam. *Clin. Pharmacol. Ther* 1976; 20:329-339.
19. Haider I. Evaluation of a new tranquillizer - WY-4036 in the treatment of anxiety. *Br. J. Psychiatry,* 1971; 119:597-598.
20. Haider I. A comparative trial of lorazepam and diazepam. *Brit. J. Psychiatry.* 1971; 119:599-600.
21. Hedges A, Turner P, Harry TVA. Preliminary studies on central effects of lorazepam a new benzodiazepine. *J. Clin. Pharmacol.* 1971.; 2 :423-427.
22. Heisterkamp DV, Cohen PJ. The effect of intravenous premedication with lorazepam (Ativan), pentobarbitone or diazepam on recall. *Br J Anaesth* 1975; 47:79-81.
23. Knapp RB, Fierro L. Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth Analg* 1974; 53:122-124.
24. Knowles JA, Corner 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Saxena BM, Singh AN, Nelson HL, Mahutte G: Clinical experience with oral and parenteral lorazepam. *Curr. Ther. Res.* 1979; 25: 1- 15.
29. Schillings RT, Shader SR, Ruelius HW. Urinary Metabolites of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans and four animal species. *Arzneimittelforsch.* 1971;21 : 1059-1065.
30. Singh AN, Saxena B. A Comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr. Ther. Res.* 1974; 16 149-162.

31. 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.
32. Monographie d'Ativan<sup>MD</sup> en date du 31 janvier 2019, numéro de contrôle : 221513.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » de 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 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 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 :

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

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 :

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'une des substances que renferment les comprimés (voir ci-après).
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament (consultez la section « Les ingrédients non médicinaux sont : »).
- 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 médicamenteux est :

Le lorazépam.

#### Les ingrédients non médicinaux sont :

**Comprimés oraux LORAZEPAM :** Chaque comprimé oral LORAZEPAM dosé à 0,5 mg, à 1 mg ou à 2 mg contient : amidon, cellulose microcristalline, lauryl sulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

#### Les formes pharmaceutiques sont :

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

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

**La prise de 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.
- **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 **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 **LORAZEPAM**, vous ne devez pas consommer de l'alcool ou d'autres médicaments ou drogues qui ont un effet sur le système nerveux central (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ci-après).
- Les benzodiazépines, tel **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 **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 **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES** 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 **LORAZEPAM**.
- Par ailleurs, des pertes de mémoire peuvent se produire lors de la prise de **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 **LORAZEPAM**, discutez-en immédiatement avec votre médecin.
- L'utilisation de **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.
- **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 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 AVEC CE MÉDICAMENT

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 LORAZEPAM :**

- barbituriques
- antipsychotiques
- sédatifs et hypnotiques (somnifères)
- anxiolytiques
- antidépresseurs
- antipsychotiques (y compris l'halopéridol et la clozapine)
- 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 LORAZEPAM si vous consommez de l'alcool.**

Ne prenez pas **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 selon 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 **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 **LORAZEPAM**, il peut être nécessaire de leur prescrire une faible dose de ce médicament.

**LORAZEPAM** ne doit pas être administré 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 **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.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptôme.

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

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent chez les personnes qui prennent **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 **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; vue 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 **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 PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins 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		√	

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

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
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)				√
Myasthénie grave (faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile)				√
Trouble du foie (douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée)			√	

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
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. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de LORAZEPAM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

Flacons : Conserver à une température contrôlée entre 15 °C et 30 °C.

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

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

**Rappel : Ce médicament n'a été prescrit qu'à vous seul. 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 autre renseignement, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Sanis Health Inc. au :

1-866-236-4076

ou [quality@sanis.com](mailto:quality@sanis.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :

Sanis Health Inc.

1 President's Choice Circle

Brampton, Ontario

L6Y 5S5

Dernière révision : le 7 janvier 2020