

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{C/T} LORAZEPAM INJECTION USP

Lorazépam

Injection, 4 mg/mL, intraveineuse, intramusculaire

USP

Anxiolytique – Sédatif

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :
6 juin 2001

Date de révision :
7 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255105

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

| | |
|--|---------|
| 1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées | 12/2021 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 12/2021 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques | 12/2021 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 12/2021 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées | 12/2021 |

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE | 2 |
| TABLE DES MATIÈRES | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 5 |
| 4.1 Considérations Posologiques..... | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique..... | 6 |
| 4.4 Administration | 7 |
| 4.5 Dose oubliée | 9 |
| 5 SURDOSAGE..... | 9 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 10 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS | 10 |
| 7.1 Populations particulières..... | 17 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 17 |
| 7.1.2 Allaitement | 18 |
| 7.1.3 Enfants | 18 |
| 7.1.4 Personnes âgées..... | 19 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 8 | EFFETS INDÉSIRABLES..... | 19 |
| 8.1 | Aperçu des effets indésirables..... | 20 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la commercialisation | 21 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 21 |
| 9.1 | Interactions médicamenteuses graves..... | 22 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 22 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 22 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 22 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 23 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 23 |
| 9.7 | Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 24 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 24 |
| 10.1 | Mode d'action..... | 24 |
| 10.2 | Pharmacodynamie | 24 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 26 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 27 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 28 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | | 29 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES..... | 29 |
| 14 | ÉTUDES CLINIQUES..... | 29 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 29 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 29 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 33 |
| RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS | | 34 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LORAZEPAM INJECTION USP (lorazepam) est indiqué pour :

- le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.
- comme traitement d'appoint pour le soulagement de l'anxiété excessive pouvant survenir avant les interventions chirurgicales.
- comme anticonvulsivant initial pour enrayer l'état de mal épileptique

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

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

L'utilisation prolongée de LORAZEPAM INJECTION USP doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures; 4.1 Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

LORAZEPAM INJECTION USP (lorazepam) est contre-indiqué :

- chez les patients souffrant de myasthénie grave
- chez les patients souffrant de glaucome aigu à angle fermé
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à d'autres benzodiazépines ou à un ingrédient de sa formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- LORAZEPAM INJECTION USP ne doit pas être injecté par voie intra-artérielle, et des précautions sont nécessaires pour empêcher son épanchement dans le tissu adjacent à une artère, ce qui risquerait de produire un artériospasme et une gangrène consécutive pouvant nécessiter une amputation.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation

L'utilisation de benzodiazépines, y compris LORAZEPAM INJECTION USP, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire LORAZEPAM INJECTION USP.
- Surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.
- LORAZEPAM INJECTION USP doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme LORAZEPAM INJECTION USP, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose de LORAZEPAM INJECTION USP.
- Mettre fin au traitement par LORAZEPAM INJECTION USP en réduisant graduellement la dose sous surveillance étroite. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et Tolérance](#))

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de LORAZEPAM INJECTION USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

- 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.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations Posologiques

- Il faut toujours prescrire LORAZEPAM INJECTION USP à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève durée possible.
- L'arrêt brusque d'un traitement par LORAZEPAM INJECTION USP ou la réduction rapide de

la dose de ce médicament peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)). Même si le traitement a été de courte durée, il faut éviter d'y mettre fin brusquement et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite. 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.

- La diminution de la dose doit être adaptée pour chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.
- Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).
- L'utilisation à long terme de LORAZEPAM INJECTION USP doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance accrue est recommandée.

Maladie hépatique ou rénale

La dose de LORAZEPAM INJECTION USP doit être adaptée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale légère à modérée. Les patients devant suivre un traitement prolongé par LORAZEPAM INJECTION USP 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La posologie de LORAZEPAM INJECTION USP 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 (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

- Des doses intraveineuses de plus de 2 mg ne doivent être administrées qu'aux patients de poids anormal. Ordinairement, on ne doit pas dépasser la dose de 2 mg chez des personnes de plus de 50 ans. Il faut généralement réduire les doses des autres déprimeurs du système nerveux central. **AVANT D'ADMINISTRER LORAZEPAM INJECTION USP PAR VOIE INTRA VEINEUSE, IL FAUT AVOIR À PORTÉE DE MAIN LES APPAREILS NÉCESSAIRES POUR MAINTENIR LA PERMÉABILITÉ DES VOIES RESPIRATOIRES.**

Anxiété excessive avant les interventions chirurgicales : Adultes – La dose habituelle est de 0,05 mg/kg jusqu'au maximum de 4 mg au total, administrée par voie intramusculaire 1 à 2 heures avant l'intervention. Comme pour toute prémédication, la dose doit être individualisée. En général, il faut réduire les doses d'autres déprimeurs du système nerveux central SNC.

Lorsqu'un court délai d'action est nécessaire, LORAZEPAM INJECTION USP peut être administré par voie intraveineuse 15 à 20 minutes avant l'intervention chirurgicale. La dose intraveineuse habituelle est de 0,044 mg/kg ou 2,0 mg au total, en prenant la plus faible des deux.

État de mal épileptique : Adultes – La dose initiale habituellement recommandée est de 0,05 mg/kg de LORAZEPAM INJECTION USP, jusqu'au maximum de 4 mg, à administrer par injection intraveineuse lente. Si l'état de mal cesse, aucune autre dose de Lorazepam Injection USP n'est nécessaire. Après une période d'observation de 10 à 15 minutes, si les crises persistent ou se répètent, on peut administrer une dose intraveineuse supplémentaire de 0,05 mg/kg. Si la deuxième dose n'a pas réussi à arrêter les crises après une autre période d'observation de 10 à 15 minutes, il faut avoir recours à d'autres mesures pour enrayer l'état de mal épileptique. Ne pas administrer plus de 8 mg de LORAZEPAM INJECTION USP au total par période de 12 heures.

Bien qu'il ait été démontré que le lorazépam contrôle rapidement l'état de mal épileptique, il n'est pas recommandé pour le traitement d'entretien de l'épilepsie. Une fois les crises maîtrisées, des agents utiles dans la prévention de nouvelles crises doivent être administrés. Dans le traitement de l'état de mal épileptique dû à un trouble métabolique aigu réversible (par exemple hypoglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie, etc.), des efforts immédiats doivent être faits pour corriger le défaut spécifique.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

Personnes âgées

Pour les patients âgés et les patients affaiblis, réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie selon les besoins et la tolérance. Les patients gériatriques en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)). L'utilisation à long terme de LORAZEPAM INJECTION USP doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée. (Voir [7.1.4 Personnes âgées](#))

4.4 Administration

Une extrême prudence s'impose dans l'administration de LORAZEPAM INJECTION USP aux

personnes âgées ou très malades et à celles ayant un faible volume résiduel, car il existe un risque d'hypoventilation ou d'arrêt cardiaque hypoxique. On doit disposer d'appareils de réanimation et d'assistance ventilatoire.

LORAZEPAM INJECTION USP peut être utilisé avec du sulfate d'atropine, des analgésiques narcotiques et d'autres analgésiques pour usage parentéral, des anesthésiques et des myorelaxants d'usage courant. L'emploi de scopolamine avec LORAZEPAM INJECTION USP n'est pas recommandé, cette association étant liée à une fréquence accrue de réactions indésirables (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Directions pour l'injection intramusculaire : LORAZEPAM INJECTION USP, non dilué, doit être injecté en profondeur dans le tissu musculaire.

Directions pour l'injection intraveineuse :

- Immédiatement avant l'administration intraveineuse, il faut diluer LORAZEPAM INJECTION USP avec une quantité égale de solution compatible.
- LORAZEPAM INJECTION USP est compatible pour dilution avec les solutions suivantes :
 - Chlorure de sodium injection 0,9 %, USP
 - Dextrose 5% en injection, USP
- Étapes :
 1. Avant leur administration, les préparations pour usage parentéral doivent faire l'objet d'un examen visuel en vue de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.
 2. Aspirer la quantité voulue de LORAZEPAM INJECTION USP dans la seringue puis aspirer lentement le volume de diluant nécessaire.
 3. Retirer légèrement le piston pour procurer un espace supplémentaire pour le mélange. Bien mélanger immédiatement le contenu en renversant doucement la seringue plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'une solution homogène.
 4. Le contenu doit être mélangé doucement. NE PAS agiter vigoureusement pour éviter la formation de bulles d'air dans la solution.
 5. Lorsqu'il est bien dilué, le médicament peut être injecté directement dans une veine ou dans la tubulure d'une perfusion intraveineuse existante.
 6. L'injection intraveineuse doit être effectuée lentement avec aspiration répétée. La vitesse d'injection ne doit pas dépasser 2 mg/min.
 7. Des précautions doivent être prises pour déterminer que toute injection ne sera pas intra-artérielle et qu'une extravasation périvasculaire n'aura pas lieu.
- NOTES IMPORTANTES :
 - L'équipement nécessaire pour maintenir une voie aérienne dégagée et pour soutenir la respiration/ventilation doit être disponible. Puisque :
 - une obstruction partielle des voies respiratoires peut survenir chez les patients fortement sédatisés
 - LORAZEPAM INJECTION USP intraveineux, lorsqu'administré seul à une dose

supérieure à la dose recommandée, ou à la dose recommandée et accompagné d'autres médicaments utilisés pendant l'administration de l'anesthésie, peut produire une sédation intense

4.5 Dose oubliée

Les patients qui oublient de prendre une dose doivent communiquer avec leur professionnel de la santé pour obtenir des directives.

5 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 et/ou d'autres médicaments.

Symptômes :

- surdosage léger : somnolence, confusion mentale et léthargie.
- surdosage grave : peut se manifester par l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, l'hypnose, le coma de stade I à III et, très rarement, la mort.
- La gravité des symptômes peut varier et, à ceux mentionnés plus haut, s'ajoutent la dysarthrie, les réactions paradoxales, la dépression du SNC, la dépression respiratoire et la 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).

Un traitement de soutien doit être appliqué 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.

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|----------------------------------|---|---|
| Intraveineuse Intramusculaire | Solution, 4mg/mL | alcool benzylique comme agent de conservation, polyéthylène glycol et propylèneglycol |

Chaque mL de solution stérile contient : Lorazépam 4 mg, alcool benzylique 0,02 mL (2% v/v) comme agent de conservation, polyéthylène glycol 0,180 mL (18% v/v) et propylèneglycol 0,8 mL (80% v/v).

LORAZEPAM INJECTION USP est disponible en fioles en verre multidoses de 1 mL, boîtes de 10.

7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

Généralités

Utilisation concomitante avec des opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, notamment LORAZEPAM INJECTION USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. En raison de ces risques, réservez la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques de l'utilisation concomitante avec des opioïdes](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité d'origine médicamenteuse comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison de la similitude de leurs

propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de supposer que la prise concomitante d'autres déprimeurs du SNC avec des benzodiazépines comporte un risque similaire.

Si un médecin prend la décision d'administrer LORAZEPAM INJECTION USP conjointement avec des opioïdes, il doit prescrire les plus faibles doses efficaces pour la période de prise concomitante la plus courte possible. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de LORAZEPAM INJECTION USP plus faible que celle indiquée et ajuster cette dose en fonction de la réponse clinique. Chez les patients qui prennent déjà LORAZEPAM INJECTION USP, il faut administrer une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et ajuster la dose en fonction de la réponse clinique. Les patients doivent être surveillés étroitement afin de déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Avisez les patients et les personnes soignantes des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque LORAZEPAM INJECTION USP est utilisé conjointement avec des opioïdes.

Avertissez les patients de ne pas conduire un véhicule et de ne pas faire fonctionner une machine tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés.

Dépendance et tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, y compris LORAZEPAM INJECTION USP, peut entraîner des abus, une mauvaise utilisation, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont combinées à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement, mais peut survenir aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus grand chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et chez ceux qui manifestent des troubles de personnalité importants.

- Discuter avec le patient des risques que comporte le traitement par LORAZEPAM INJECTION USP et envisager l'emploi d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire LORAZEPAM INJECTION USP, évaluer soigneusement le risque d'abus, de mauvaise utilisation et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de la maladie de celui-ci et de l'emploi concomitant d'autres médicaments. LORAZEPAM INJECTION USP ne devrait être administré à des personnes enclines au trouble d'utilisation de substance qu'en cas de nécessité médicale absolue, avec une extrême prudence et sous surveillance étroite.
- Il faut toujours prescrire LORAZEPAM INJECTION USP à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.

- Il faut surveiller tous les patients prenant des benzodiazépines afin de déceler les signes de mauvaise utilisation et d'abus. Si un trouble d'utilisation de substance est soupçonné, évaluer le patient et l'adresser à une ressource pour le traitement du trouble, s'il y a lieu.

Sevrage

L'arrêt brusque d'un traitement par les benzodiazépines, y compris LORAZEPAM INJECTION USP, ou la réduction rapide de la dose de ces médicaments peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à sévère, voire menaçant le pronostic vital. Parmi les autres facteurs qui peuvent précipiter les manifestations du sevrage, on compte le passage d'une benzodiazépine à effet lent à une benzodiazépine à effet rapide, la diminution de la concentration sanguine de la benzodiazépine ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage croît avec la dose et/ou la durée de l'utilisation, mais ce risque est également présent lors d'une brève utilisation aux doses thérapeutiques recommandées.

Les signes et les symptômes du sevrage peuvent apparaître en l'espace de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du traitement et malgré une réduction progressive de la dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné qu'ils ressemblent souvent aux symptômes qui ont motivé le traitement, ils peuvent être confondus avec une rechute.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels incluent la catatonie, le delirium tremens, la dépression, les effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), la manie, la psychose, les crises convulsives (notamment l'état de mal épileptique), ainsi que des idées et comportements suicidaires.

Figurent aussi parmi les signes et les symptômes de sevrage les crampes abdominales, l'atteinte cognitive, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême ou les crises de panique, les céphalées, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques, l'insomnie, l'irritabilité, la douleur ou la raideur musculaires, la paresthésie, l'agitation, la transpiration, la tension, les tremblements et les vomissements. Une anxiété de rebond ou une insomnie de rebond peuvent aussi survenir.

- Il faut éviter de mettre fin brusquement au traitement, même s'il a été de courte durée, et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite.
- La diminution de la dose doit être adaptée pour chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.
- Il faut informer les patients des risques liés à l'arrêt brusque du traitement, à la diminution rapide de la dose ou au changement de médicament.

- Il faut faire comprendre au patient l'importance de consulter son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement sans danger.
- Les patients qui éprouvent des signes et des symptômes de sevrage doivent obtenir des soins médicaux immédiatement.

(voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation, Sevrage](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#))

Les autres symptômes signalés après l'arrêt des benzodiazépines comprennent : maux de tête, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, transpiration, phénomènes de rebond, dysphorie, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement/picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, bruit et contact physique/changements de perception, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations/délire, convulsions/crises, tremblements, crampes abdominales, myalgie, agitation, palpitations, tachycardie, crises de panique, vertiges, hyperréflexie, perte de mémoire à court terme et hyperthermie.

Les convulsions/crises peuvent être plus fréquentes chez les patients présentant des troubles épileptiques préexistants ou qui prennent d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif, comme les antidépresseurs.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Patients nécessitant une vigilance mentale : Des cas de sédation excessive ont été observés avec le lorazépam administré à des doses thérapeutiques normales. Par conséquent, les patients prenant LORAZEPAM INJECTION USP 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 pour d'autres médicaments semblables agissant sur le SNC, les patients qui reçoivent LORAZEPAM INJECTION USP ne doivent pas faire fonctionner de machines, effectuer des tâches dangereuses ou conduire des véhicules automobiles pendant 24 à 48 heures. 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.

Chutes et fractures

On a signalé des chutes et des fractures chez des personnes prenant des benzodiazépines en raison d'effets indésirables tels que de la sédation, des vertiges et de l'ataxie. Le risque est plus élevé chez celles prenant des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), chez les personnes âgées ou les patients affaiblis.

Hépatique

Insuffisance hépatique : Puisque le foie est le lieu le plus probable de conjugaison du

lorazépam, les précautions habituelles s'imposent quand LORAZEPAM INJECTION USP est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique d'intensité légère à modérée; il faut alors prendre soin d'adapter graduellement la posologie. Les patients devant suivre un traitement prolongé par LORAZEPAM INJECTION USP 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 légère à modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

En présence d'insuffisance hépatique sévère, 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 sévères.

Système immunitaire

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

Surveillance et tests de laboratoire

Des hémogrammes et épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique périodiques sont recommandés si la médication est administrée pour une période de temps prolongée. (Voir [4.1 Considérations posologiques, Maladie hépatique ou rénale](#))

Neurologique

Comme LORAZEPAM INJECTION USP 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.

Complex sleep-related behaviours : Des comportements complexes liés au sommeil tels que la « conduite en état de sommeil » (c'est-à-dire conduire sans être complètement éveillé après l'ingestion d'un sédatif-hypnotique, avec amnésie de l'événement) ont été rapportés chez des patients qui ont pris LORAZEPAM INJECTION USP. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été signalés chez des patients qui se sont levés après avoir pris un sédatif-hypnotique et n'étaient pas complètement éveillés, notamment préparer et manger de la nourriture, passer des appels téléphoniques, quitter la maison, etc. les patients

ne se souviennent généralement pas de ces événements. L'utilisation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC avec LORAZEPAM INJECTION USP semble augmenter le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation de LORAZEPAM INJECTION USP à des doses dépassant la dose maximale recommandée. LORAZEPAM INJECTION USP ne doit pas être pris avec de l'alcool. La prudence s'impose en cas d'utilisation concomitante d'autres médicaments déprimeurs du SNC. En raison du risque pour le patient et la communauté, l'arrêt de LORAZEPAM INJECTION USP doit être fortement envisagé pour les patients qui signalent de tels comportements complexes liés au sommeil.

Encéphalopathie : Comme c'est le cas avec toutes les benzodiazépines, l'emploi de Lorazepam Injection USP peut aggraver l'encéphalopathie hépatique; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre LORAZEPAM INJECTION USP en présence d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques graves.

Troubles de la mémoire : Une amnésie antérograde peut survenir avec des doses thérapeutiques de benzodiazépines et peut être associée à un comportement inapproprié. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose et les patients gériatriques peuvent être particulièrement à risque.

État de mal épileptique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de LORAZEPAM INJECTION USP à des patients atteints d'un état de mal épileptique, en particulier lorsque le patient a reçu d'autres déprimeurs du système nerveux central ou est gravement malade. La possibilité qu'un arrêt respiratoire puisse se produire ou que le patient puisse avoir une obstruction partielle des voies respiratoires doit être envisagée. Un équipement de réanimation approprié doit être disponible.

Psychiatrique

L'utilisation de LORAZEPAM INJECTION USP n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques.

Confusion : Les benzodiazépines affectent l'efficacité mentale, par exemple la concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus important chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'insuffisance cérébrale.

Dépression : La prudence s'impose si LORAZEPAM INJECTION USP est prescrit à des patients présentant des signes ou des symptômes de dépression qui pourraient être intensifiés par des hypnotiques. Le potentiel d'automutilation (par exemple, surdosage intentionnel) est élevé chez les patients souffrant de dépression et, par conséquent, la moindre quantité de médicament possible devrait leur être disponible à tout moment.

Troubles mentaux et émotionnels : LORAZEPAM INJECTION USP n'est pas recommandé dans le traitement de patients psychotiques ou déprimés. Des précautions doivent être prises si LORAZEPAM INJECTION USP est prescrit aux patients présentant des signes ou des symptômes de dépression qui pourraient être intensifiés par les benzodiazépines. Le potentiel d'automutilation est élevé chez les patients souffrant de dépression. Utiliser les précautions

habituelles dans le traitement des états anxieux avec des signes de dépression imminente; des tendances suicidaires peuvent être présentes et les mesures de protection nécessaires ne sont pas recommandées pour le traitement des patients psychotiques ou déprimés.

Réactions paradoxales : ont été signalées pendant un traitement par les benzodiazépines. Certains des changements peuvent être caractérisés par une diminution de l'inhibition, par exemple une agressivité ou une extraversion qui semblent excessives, similaires à celles observées avec l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC (par exemple, sédatifs/hypnotiques). Une prudence particulière est recommandée chez les patients ayant des antécédents de comportement violent et des antécédents de réactions inhabituelles aux sédatifs, y compris l'alcool et les benzodiazépines. Les changements comportementaux psychotiques qui ont été signalés avec les benzodiazépines comprennent un comportement bizarre, des hallucinations et une dépersonnalisation. Les comportements anormaux associés à l'utilisation de benzodiazépines ont été davantage rapportés lors d'une utilisation chronique et/ou à fortes doses, mais ils peuvent survenir pendant les phases aiguës, d'entretien ou de sevrage du traitement.

Il est rarement possible de déterminer avec certitude si un cas particulier de comportement anormal répertorié ci-dessus est induit par le médicament, d'origine spontanée ou le résultat d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme comportemental préoccupant nécessite une évaluation attentive et immédiate.

Ces réactions peuvent être secondaires au soulagement des symptômes anxieux et doivent être surveillées en particulier dans la phase initiale du traitement.

Puisque ce type de médication peut provoquer de l'excitation et d'autres réactions paradoxales chez les sujets psychotiques, il faut veiller à ne pas l'administrer à des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

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

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

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.

Les réactions paradoxales peuvent être plus susceptibles de se produire chez les enfants ou les personnes âgées. En cas de réactions paradoxales, l'utilisation du médicament doit être interrompue.

Rénal

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

Lorsque LORAZEPAM INJECTION USP est utilisé chez des patients souffrant de maladie rénale légère à modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

Le risque d'effets toxiques dus au propylèneglycol (tels qu'acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et au polyéthylèneglycol (tels que nécrose tubulaire aiguë) pendant l'administration d'injection de lorazépam est plus élevé chez les patients souffrants d'insuffisance rénale. (Voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#))

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

LORAZEPAM INJECTION USP ne doit pas être administré 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 au cours de la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Risque non tératogène

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.

Respiratoire

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre LORAZEPAM INJECTION USP en présence d'une altération de la fonction respiratoire (p. ex., maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome d'apnée du sommeil). L'utilisation de benzodiazépines, y compris LORAZEPAM INJECTION USP, peut entraîner une dépression respiratoire potentiellement mortelle.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

LORAZEPAM INJECTION USP ne doit pas être employé pendant la grossesse.

Plusieurs études ont suggéré un risque accru de malformations congénitales associées à l'utilisation des benzodiazépines, pendant la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les nourrissons de mères qui ont ingéré des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus avant l'accouchement ont été signalés comme ayant des symptômes de sevrage pendant la période postnatale. Des symptômes tels qu'hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, problèmes d'alimentation et altération de la réponse métabolique au stress dû au froid ont été rapportés chez des nouveau-nés nés de mères ayant reçu des benzodiazépines en fin de grossesse ou à l'accouchement.

Étant donné que LORAZEPAM INJECTION USP est également un dérivé des benzodiazépines, son administration est rarement justifiée chez les femmes en âge de procréer. Si le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, elle doit être avertie de contacter son médecin concernant l'arrêt du médicament si elle a l'intention de devenir ou soupçonne qu'elle est enceinte.

Chez les femmes, les taux sanguins obtenus à partir du sang du cordon ombilical indiquent un transfert placentaire de lorazépam et de glucuronide de lorazépam. LORAZEPAM INJECTION USP ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Il n'y a pas suffisamment de données concernant la sécurité obstétricale du lorazépam parentéral, y compris l'utilisation en césarienne. Une telle utilisation n'est donc pas recommandée.

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion pendant un traitement par les benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [8.1 Aperçu des effets 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.

Les enfants peuvent être hypersensibles à l'alcool benzylique, au polyéthylène glycol et au propylène glycol qui entrent dans la composition de LORAZEPAM INJECTION USP (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Le « syndrome des gasps », qui se caractérise par une dépression du système nerveux central, une acidose métabolique, des mouvements respiratoires amples caractéristiques (« gasps ») et des taux élevés d'alcool benzylique et de ses métabolites dans le sang et l'urine, a été associé, chez les nouveau-nés, à l'administration de solutions

intraveineuses contenant de l'alcool benzylique à titre d'agent de conservation. D'autres symptômes possibles sont : détérioration neurologique graduelle, convulsions, hémorragie intracrânienne, anomalies hématologiques, rupture d'épiderme, insuffisance hépatique et rénale, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire. Des effets toxiques sur le système nerveux central ont aussi été associés au propylèneglycol, notamment : convulsions, hémorragie intraventriculaire, insensibilité, tachypnée, tachycardie et diaphorèse. Bien que les doses thérapeutiques de LORAZEPAM INJECTION USP ne contiennent que de petites quantités de ces substances, les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance ainsi que les enfants traités à hautes doses peuvent être plus sujets à leurs effets indésirables.

7.1.4 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.

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

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.

L'utilisation prolongée de LORAZEPAM INJECTION USP doit être évitée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, susceptibles d'être plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Dans ces populations, le risque d'atteinte cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisation et d'accidents de véhicule est plus élevé. Une intensification de la surveillance est recommandée dans cette population.

Avec l'administration intraveineuse d'injection de lorazépam, la fréquence de sédation excessive a été plus élevée chez les patients de 50 ans ou plus que chez ceux de 50 ans ou moins. Agitation, confusion, dépression, pleurs, sanglots, délire, hallucinations, étourdissements et diplopie ont été signalés. Des cas d'hypertension et d'hypotension sont quelquefois apparus après l'administration d'injection de lorazépam.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent, une extension de l'effet dépressif du système nerveux central du médicament. La léthargie et la somnolence excessive sont les principaux effets secondaires; les fréquences rapportées dépendaient de la posologie, de la voie d'administration, de l'emploi concomitant d'autres dépressifs du SNC et des attentes des chercheurs concernant le degré et la durée de sédation.

De rares cas de toxicité du propylène glycol (par exemple, acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et de toxicité du polyéthylène glycol (par exemple, nécrose tubulaire aiguë) ont été rapportés lors de l'administration de lorazépam injectable à des doses supérieures aux doses recommandées. Les symptômes peuvent être plus susceptibles de se développer chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Des cas de dépression respiratoire et d'obstruction partielle des voies respiratoires sont survenus après l'administration d'injection de lorazépam. Des éruptions cutanées, des nausées et des vomissements ont quelquefois été observés chez des patients ayant reçu l'injection de lorazépam combinée avec d'autres médicaments pendant une anesthésie ou une intervention chirurgicale.

Les réactions indésirables signalées (par système) sont :

Organisme entier

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

Cardiovasculaire

Hypotension, abaissement de la tension artérielle;

Digestif

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

Hématologique/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 sévère que les doses sont élevées)

Amnésie antérograde, somnolence, fatigue, sédation, ataxie, confusion, dépression, émergence de la dépression, étourdissements, modification de la libido, impuissance, réduction de l'orgasme, symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertige, troubles visuels (dont diplopie et vision trouble), dysarthrie ou troubles de l'élocution, céphalées, convulsions, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, idées suicidaires ou tentative de suicide, problèmes d'attention

ou difficultés de concentration, troubles de l'équilibre, réactions paradoxales (y compris anxiété, agitation, excitation, hostilité, agression, rage, troubles du sommeil ou insomnie, stimulation sexuelle, hallucinations), agitation psychomotrice;

Respiratoire

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

Peau

Réactions cutanées allergiques, alopecie.

Effets locaux

Une douleur au point d'injection, une sensation de brûlure et une rougeur au même endroit ont été signalées après l'administration intramusculaire de lorazépam injectable. Des douleurs pendant la période suivant immédiatement l'injection et des rougeurs pendant la période d'observation de 24 heures ont également été rapportées après l'administration intraveineuse du lorazépam injectable.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes traitées par une benzodiazépine en raison des effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les personnes qui utilisent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les personnes âgées et les patients affaiblis.

Dépendance/sevrage

L'apparition d'une dépendance physique et d'un syndrome de sevrage à la fin du traitement par des benzodiazépines telles que LORAZEPAM INJECTION USP a été observée. Des symptômes sévères et potentiellement mortels ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de LORAZEPAM INJECTION USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort.

- Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas.
- 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.

(voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Généralités, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Lorsque LORAZEPAM INJECTION USP doit être administré en même temps que d'autres médicaments agissant sur le SNC, il faut tenir particulièrement compte des propriétés pharmacologiques de ces agents à cause de la possibilité de potentialisation des effets médicamenteux. Les benzodiazépines, dont LORAZEPAM INJECTION USP, 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement par le LORAZEPAM INJECTION USP à cause des risques de potentialisation.

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 monoamine-oxydase (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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le liste des médicaments ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c. -à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Opioïdes

En raison d'effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris LORAZEPAM INJECTION USP, 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 possibles 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

Lorsque l'injection de lorazépam est utilisée par voie IV à titre de prémédication avant une anesthésie régionale ou locale, la possibilité de somnolence excessive pourrait gêner la coopération du patient pour déterminer les degrés de l'anesthésie. Cette situation est plus susceptible de survenir quand on administre le lorazépam à une dose supérieure à 0,05 mg/kg ou à la dose recommandée, mais avec des analgésiques narcotiques.

Autres médicaments

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

L'administration concomitante de la clozapine et de LORAZEPAM INJECTION USP peut produire une sédation marquée, une salivation excessive et de l'ataxie.

L'administration concomitante de LORAZEPAM INJECTION USP 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 de LORAZEPAM INJECTION USP 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 de LORAZEPAM INJECTION USP 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.

L'administration concomitante de scopolamine et de LORAZEPAM INJECTION USP a fait apparaître une fréquence plus élevée de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

L'utilisation de la scopolamine avec LORAZEPAM INJECTABLE USP n'est pas recommandée puisque cette association a été associée à une incidence plus élevée d'effets indésirables.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

LORAZEPAM INJECTION USP (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.

Chez les animaux de laboratoire, le lorazépam produit des effets désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

Lorazepam Injection USP (lorazépam) possède également une action anticonvulsivant.

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.

10.2 Pharmacodynamie

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

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

Des injections intrapéritonéales quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de

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

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

Chez les souris, le lorazépam a empêché les convulsions provoquées par le pentétrazol à de faibles doses (DE₅₀, 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 et 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 DE₅₀ 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 anticonflictuelle 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 IV 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.

10.3 Pharmacocinétique

La demi-vie plasmatique du lorazépam est de 12 à 15 heures, celle du glucuronide étant de 16 à 20 heures.

Absorption

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). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en quelques minutes après l'administration intraveineuse, alors qu'il faut attendre de 60 à 90 minutes après l'administration intramusculaire et 60 minutes après l'administration sublinguale. 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.

Distribution

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

Métabolisme

On a effectué des études sur le métabolisme des souris, des rats, des chats, des chiens et des porcs miniatures en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la

biotransformation du lorazépam. On a utilisé du médicament marqué au ^{14}C et non marqué. Le résultat le plus important a été la conjugaison du lorazépam avec l'acide glucuronique dans toutes les espèces étudiées. Le lorazépam glucuroconjugué, essentiellement inactif comme anxiolytique, constituait une grande partie des produits d'excrétion urinaire reliés au médicament dans toutes les espèces, sauf dans le cas du rat chez lequel a eu lieu une plus grande biotransformation, en plus de la formation de glucuronide.

Élimination

Le médicament est excrété en majeure partie (88 %) dans l'urine, dont 75 % sous forme de glucuronide. Avec des concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

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 concordent 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.

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.

Populations particulières et états pathologiques

Les données pharmacocinétiques sur les populations particulières et les états pathologiques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température :

Réfrigérer entre 2 et 8° C.

Protéger du gel.

Light :

Protéger de la lumière.

Autres :

Comme tout produits médicamenteux parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour s'assurer de la limpidité, de l'absence de particules et de décoloration, ainsi de l'absence d'un précipité et de fuite avant l'administration lorsque la solution et le contenant le permettent. Toute portion inutilisée doit être jetée.

Jeter 28 jours après la première utilisation.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

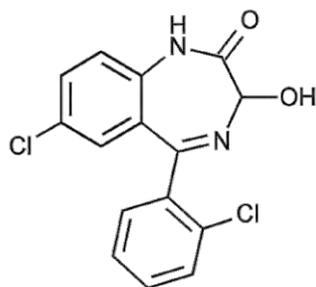
Substance

Nom propre : Lorazépam

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂, 321.16 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à blanc cassé. Inodore. Presque insoluble dans l'eau, très légèrement soluble dans de l'éthanol 96%; légèrement soluble dans du chloroforme, peu soluble dans le chlorure de méthylène, le propylène glycol et l'éthyle acétate.

Point de fusion : 166-168 °C

pK_a : pK₁=13 et pK₂=11.5

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les données d'études cliniques à partir desquelles l'indication initiale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë : Voie orale – Les DL₅₀ ont varié de 1850 à 5010 mg/kg chez les souris, à 5000 mg/kg chez les rats et à 2000 mg/kg chez les chiens. Les DL₅₀ intrapéritonéales ont été de 700

mg/kg chez les rats et les souris. Chez les rats et les souris nouveau-nés, les DL₅₀ intragastriques ont été de 200 et 250 mg/kg respectivement.

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

Voie 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 ₅₀ mg/kg |
|---------------|-------------|------------------------|
| Souris | IM | 70 |
| | IP | 46 |
| | IV | 24 |
| Rat | IM | 59 |
| | IP | 48 |

Chez des chiens beagle, la DL₅₀ 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 de l'injection de lorazépam chez les trois espèces a semblé être presque entièrement imputable au véhicule utilisé.

Toxicité à long terme : Voie 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 glyco-génique 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.

Voie 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, de TGPS et de TGOS, ces différences étaient minimes et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés de TGOS 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 hématoïose 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.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées en prévision de l'utilisation du lorazépam en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques. Le lorazépam a été sans effet sur la DL50 de morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL50 orale du lorazépam chez les souris, l'effet dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques 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 chlordiazépoxyde (20 mg/kg) d'entraîner une pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlordiazépoxyde et le diazépam, le lorazépam a supprimé les signes de sevrage du barbital. Dans des études de toxicité à long terme, on a observé des convulsions avec l'emploi de doses élevées, particulièrement à la suite du sevrage de lorazépam.

Le pouvoir d'irritation du lorazépam injectable a été comparé à celui du diazépam chez des souris et des lapins. Bien que les degrés d'irritation produits par l'une et l'autre 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Voie 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, 13^e côtes additionnelles, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou reliées à la dose, et peut-être provoquées par le médicament.

Neurotoxicité au stade de 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 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. L'injection de lorazépam a été associée 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

PrATIVAN (lorazépam), Comprimés oraux dosés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg, et Comprimés sublinguaux dosés à 0.5 mg, à 1 mg et à 2 mg, numéro de contrôle de la présentation: 245317, Monographie de produit, Pfizer Canada Inc. 17 mai 2021.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

C/T LORAZEPAM INJECTION USP

Lorazépam 4 mg/mL

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **LORAZEPAM INJECTION USP** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **LORAZEPAM INJECTION USP** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné :

Même si vous prenez ATIVAN comme il vous a été prescrit, vous courez un risque d'emploi abusif ou détourné ou de dépendance. Cette situation peut se solder par une surdose ou la mort, surtout si le médicament est pris avec :

- des opioïdes,
- de l'alcool ou
- des drogues illicites.

Votre professionnel de la santé doit :

- vous informer des risques du traitement par ATIVAN ainsi que des autres traitements possibles (y compris ceux qui ne sont pas médicamenteux);
- évaluer le risque de tels comportements avant de vous prescrire ATIVAN;
- vous suivre de près pendant votre traitement par ATIVAN pour détecter tout signe ou symptôme d'emploi détourné ou abusif. Si vous éprouvez un état de manque pendant le traitement par ATIVAN, ou que vous ne prenez pas ATIVAN de la façon prescrite, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

Conservez ATIVAN en lieu sûr, pour éviter tout vol ou emploi détourné.

Sevrage :

Si vous arrêtez de prendre ATIVAN brusquement, que vous diminuez votre dose trop vite ou que vous changez de médicament, vous pourriez avoir des symptômes de sevrage sévères ou potentiellement mortels (*voir Autres mises en garde*).

- Consultez toujours votre professionnel de la santé avant d'arrêter votre traitement par ATIVAN, de réduire votre dose ou de changer de médicament.

Utilisation d'ATIVAN avec des opioïdes :

La prise d'ATIVAN avec des médicaments opioïdes peut causer :

- de la somnolence sévère;

- une diminution de la vigilance;
- des problèmes respiratoires;
- le coma;
- la mort.

Pourquoi utilise-t-on LORAZEPAM INJECTION USP?

LORAZEPAM INJECTION USP est utilisé chez les adultes :

- pour le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété sévères chez les patients souffrant de problèmes d'anxiété.
- pour le soulagement de l'anxiété avant les interventions chirurgicales.
- pour aider à contrôler les crises convulsives graves (état de mal épileptique).

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

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant d'entreprendre le traitement par LORAZEPAM INJECTION USP. LORAZEPAM INJECTION USP pourrait ne pas être efficace pour vous, et vous pourriez être plus sensible à ses effets indésirables.

Comment LORAZEPAM INJECTION USP agit-il?

LORAZEPAM INJECTION USP est une benzodiazépine possédant des propriétés sédatives (calmantes) qui contribuent au traitement de l'anxiété.

Quels sont les ingrédients de LORAZEPAM INJECTION USP?

Ingrédient médicamenteux : lorazépam

Ingrédients non médicamenteux : Alcool benzylique (agent de conservation), polyéthylène glycol et propylène glycol.

LORAZEPAM INJECTION USP se présente sous les formes posologiques suivantes :

Sous forme de solution contenant 4 mg/mL lorazépam.

N'utilisez pas LORAZEPAM INJECTION USP 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);
- êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament (consultez la section « Quels sont les ingrédients de LORAZEPAM INJECTION USP? »).
- souffrez de myasthénie grave, une maladie chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles squelettiques.
- avez un glaucome aigu à angle fermé (une maladie de l'oeil qui cause une perte graduelle de la vue).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LORAZEPAM INJECTION USP, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez un problème d'abus de substances, y compris de médicaments prescrits, de drogues illégales ou d'alcool;
- si vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou eu des convulsions (tremblements violents et involontaires avec ou sans perte de connaissance);
- si vous avez une maladie pulmonaire ou un trouble respiratoire (tels qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) ou un syndrome d'apnée du sommeil);
- si vous avez des antécédents de dépression, de tentative de suicide ou d'un problème de santé mentale appelé « psychose »;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des problèmes de rein;

Autres mises en garde

Réactions allergiques sévères : LORAZEPAM INJECTION USP peut causer des réactions allergiques sévères parfois mortelles. Pour savoir quels sont les symptômes d'une réaction allergique sévère, voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Conduite de véhicules et utilisation de machines : LORAZEPAM INJECTION USP peut diminuer la vigilance. La consommation d'alcool ou d'autres sédatifs peut accentuer cet effet de LORAZEPAM INJECTION USP. Cet effet pourrait aussi être accentué lorsque votre dose est changée. Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par LORAZEPAM INJECTION USP, ou pendant les premiers jours jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à LORAZEPAM INJECTION USP. Évitez de conduire ou l'utilisation de machines si vous prenez LORAZEPAM INJECTION USP avec d'autres sédatifs.

Dépendance, emploi abusif ou détourné : LORAZEPAM INJECTION USP entraîne un risque de dépendance physique et d'emploi abusif ou détourné, même si vous le prenez en suivant les directives. Voir l'encadré **Mises en garde et précautions importantes** (ci-dessus).

Problèmes comportementaux : Des changements de la pensée et du comportement peuvent se produire lors de la prise de LORAZEPAM INJECTION USP, 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. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels ou troublants pendant la prise de LORAZEPAM INJECTION USP, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Grossesse : Ne prenez pas LORAZEPAM INJECTION USP si vous êtes enceinte. LORAZEPAM INJECTION USP pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître. LORAZEPAM INJECTION USP pourrait aussi causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez un bébé

après sa naissance. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous pensez être enceinte ou devenez enceinte pendant votre traitement par LORAZEPAM INJECTION USP.

Allaitement : LORAZEPAM INJECTION USP passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par LORAZEPAM INJECTION USP. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelle est la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant votre traitement par LORAZEPAM INJECTION USP.

Sevrage : Le fait d'arrêter brusquement le traitement par LORAZEPAM INJECTION USP, de réduire trop vite la dose de ce médicament ou de changer de médicament peut entraîner des symptômes de sevrage qui peuvent être d'intensité légère à sévère ou même potentiellement mortels. Certains des symptômes de sevrage peuvent durer des mois après la fin du traitement par LORAZEPAM INJECTION USP. Le risque de symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez LORAZEPAM INJECTION USP pendant une longue période ou à fortes doses. Ces symptômes peuvent toutefois se manifester même si vous prenez LORAZEPAM INJECTION USP de la façon prescrite pendant une courte période ou que vous réduisez lentement votre dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de la maladie pour laquelle vous êtes traité. Après la fin du traitement, il peut être difficile de déterminer si vous êtes en sevrage ou si votre maladie réapparaît (rechute).

Avertissez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes de sevrage à la fin de votre traitement ou après avoir changé de médicament.

Les symptômes sévères de sevrage comprennent :

- l'impression de ne pas pouvoir bouger ou réagir (catatonie);
- une confusion sévère, des frissons, des battements cardiaques irréguliers et une transpiration
- abondante (delirium tremens);
- une humeur dépressive;
- l'impression d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- le fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là (hallucinations);
- une hyperactivité du comportement et des pensées (manie);
- le fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies (psychose);
- des convulsions, y compris certaines qui ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes;
- des pensées ou des comportements suicidaires.

Pour connaître d'autres symptômes de sevrage, consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire le risque de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez avec votre professionnel de la santé avant de réduire la dose de LORAZEPAM INJECTION USP, d'arrêter votre traitement ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger;

- avertissez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir mis fin à votre traitement ou changé de médicament.

Utilisation de LORAZEPAM INJECTION USP avec des opioïdes : La prise de LORAZEPAM INJECTION USP avec des opioïdes peut causer des étourdissements et des problèmes respiratoires sévères.

Avertissez votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes;
- on vous prescrit un opioïde après le début du traitement par LORAZEPAM INJECTION USP.

NE PAS conduire, utiliser de machines ni faire des activités qui exigent de l'attention jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à la prise d'un opioïde ou de LORAZEPAM INJECTION USP.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme LORAZEPAM INJECTION USP peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Le risque de chute, et donc de fractures ou d'autres blessures liées aux chutes, est plus grand, surtout si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes âgé;
- avez une maladie qui vous a rendu faible ou fragile.

Analyses de laboratoire : LORAZEPAM INJECTION USP peut fausser les résultats de certaines analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de LORAZEPAM INJECTION USP avec des opioïdes peut causer :

- de la somnolence sévère;
- des problèmes respiratoires;
- le coma;
- la mort.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec LORAZEPAM INJECTION USP :

- médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie
- sédatifs et hypnotiques (somnifères)
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et antidépresseurs

- médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale tels que l’halopéridol et la clozapine
- analgésiques narcotiques (médicaments antidouleur, opioïdes), voir l’encadré **Mises en garde et précautions importantes** (ci-dessus)
- médicaments contre les allergies
- médicaments utilisés pour prévenir les crises d’épilepsie tels que le valproate
- anesthésiques, utilisés pendant les interventions chirurgicales
- probénécide, utilisé pour traiter la goutte
- médicaments utilisés pour traiter des problèmes respiratoires tels que la théophylline ou l’aminophylline

Ne prenez pas LORAZEPAM INJECTION USP si vous consommez de l’alcool.

Comment LORAZEPAM INJECTION USP s’administre-t-il?

- LORAZEPAM INJECTION USP vous sera donné par un professionnel de la santé
- Votre professionnel de la santé vous prescrira la dose qui vous convient en fonction du trouble dont vous souffrez et de votre réponse à LORAZEPAM INJECTION USP
- Votre professionnel de la santé décidera quand cesser de vous donner LORAZEPAM INJECTION USP. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé

Dose habituelle chez les adultes

LORAZEPAM INJECTION USP vous sera donné par un professionnel de la santé. Il sera soit injecté dans un gros muscle comme votre bras ou votre fesse, ou il sera dilué et perfusé dans une veine. Votre professionnel de la santé décidera de la quantité de LORAZEPAM INJECTION USP que vous recevrez. Ce sera basé sur votre poids.

Si vous avez 65 ans ou plus, vous pourriez être plus sensible aux effets de LORAZEPAM INJECTION USP. Votre professionnel de la santé pourrait vous administrer une dose plus faible.

LORAZEPAM INJECTION USP ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Surdosage

Si vous pensez qu’une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de LORAZEPAM INJECTION USP, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l’absence de symptômes.

Dose omise

Si vous oubliez de prendre une dose de LORAZEPAM INJECTION USP, communiquez avec votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LORAZEPAM INJECTION USP?

Lorsque vous prenez LORAZEPAM INJECTION USP, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Effets secondaires possibles :

- somnolence
- étourdissements
- confusion
- faiblesse et manque d'équilibre
- chutes et fractures
- changement de poids
- hypothermie
- nausée
- constipation
- changement d'appétit
- modification de la libido, impuissance, diminution de l'orgasme, excitation sexuelle

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|--|--------------------------|--|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| PEU FRÉQUENTS | | | |
| Troubles mentaux et émotionnels : réactions inattendues telles qu'agitation, hyperactivité, excitation, hallucinations, aggravation de l'insomnie, sensation de nervosité, irritabilité, augmentation de la spasticité musculaire, agressivité, rage, psychose et comportement violent | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Réaction allergique sévère : 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, nausées, vomissements | | | ✓ |
| Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile | | | ✓ |
| Troubles du foie : douleurs abdominales, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée | | ✓ | |
| RARE | | | |
| Dépression : 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 | | ✓ | |
| Perte de mémoire | | ✓ | |
| TRÈS RARE | | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Somnambulisme : sortir du lit sans être complètement éveillé, y compris préparer et manger de la nourriture, passer des appels téléphoniques, quitter la maison, etc. | | ✓ | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Troubles visuels (changements de vision) : vision floue, vision double | | ✓ | |
| Troubles du mouvement : ataxie (y compris instabilité et maladresse), difficulté à contrôler les mouvements, tremblements (symptômes extrapyramidaux), vertiges, trouble de l'équilibre | | ✓ | |
| Surdose : somnolence extrême, confusion, difficultés d'élocution, lenteur des réflexes, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, mouvements involontaires des yeux, baisse de la pression sanguine | | | ✓ |
| Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| <p>Sevrage :</p> <p>Symptômes graves possibles :</p> <p>Catatonie : impression de ne pas pouvoir bouger ni réagir</p> <p>Delirium tremens : confusion sévère, frissons, battements de coeur irréguliers et transpiration abondante</p> <p>Humeur dépressive</p> <p>Dissociation : impression d'être déconnecté de la réalité</p> <p>Hallucinations : fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là</p> <p>Manie : hyperactivité du comportement et des pensées</p> <p>Psychose : fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies</p> <p>Convulsions (crises d'épilepsie dont certaines ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes) : perte de connaissance avec tremblements involontaires</p> <p>Pensées ou comportements suicidaires</p> | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme ou effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux |
| | Dans les cas sévères seulement | Dans tous les cas | |
| Autres symptômes possibles : Crampes abdominales, problèmes de mémoire ou de concentration, diarrhée, malaise ou agitation, anxiété sévère ou crises de panique, maux de tête, sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques, tremblements, vomissements, difficulté à dormir, irritabilité, douleur ou raideur musculaires, sensation de brûlure ou de picotement aux mains, aux bras, aux jambes ou aux pieds, transpiration | | | |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez -en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<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 courriel, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Réfrigérer à une température entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière. En cas de décoloration ou de présence d'un précipité, il ne faut pas utiliser le médicament. Jeter dans les 28 jours suivant l'utilisation initiale.

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

Pour en savoir plus sur LORAZEPAM INJECTION USP :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicamentsproduits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) , le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-361-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 7 janvier 2022