

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
À L'INTENTION DES PATIENTS

 **TEVA-LORAZEPAM**

Comprimés de lorazépam

Comprimés à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg destinés à la voie orale

Norme Teva

Anxiolytique – Sédatif

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 5 mars 1985

Date de révision :
Le 24 mars 2023

N° de contrôle de la présentation : 271985

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	12/2021
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	12/2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	12/2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	01/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	01/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	12/2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE	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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	14
7.1.1 Femmes enceintes.....	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables	15
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
9.1 Interactions médicamenteuses importantes	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3 Interactions médicament-comportement	18
9.4 Interactions médicament-médicament	18

9.5	Interactions médicament-aliments.....	19
9.6	Interactions médicament-herbes médicinales	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	23
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	23
PARTIE II	: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	24
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ESSAIS CLINIQUES.....	24
15	MICROBIOLOGIE.....	24
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	25
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	29
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-LORAZEPAM (lorazépam) est indiqué pour :

- le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients souffrant de névrose d'angoisse.

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Les résultats d'études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées indiquent que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient avec l'âge.

On doit éviter une utilisation prolongée de TEVA-LORAZEPAM chez les personnes âgées. On recommande d'intensifier la surveillance chez ces personnes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.1 Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le lorazépam est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave ou de glaucome à angle aigu, ainsi que chez ceux qui présentent une hypersensibilité connue aux benzodiazépines.
- Le lorazépam est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des ingrédients — médicinaux ou non — du produit ou aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage

L'utilisation des benzodiazépines, dont TEVA-LORAZEPAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les

benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

- Avant de prescrire TEVA-LORAZEPAM, il faut évaluer le risque chez chaque patient.
- Ces comportements et troubles doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients.
- TEVA-LORAZEPAM doit être conservé en lieu sûr, afin d'en prévenir le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines, tel TEVA-LORAZEPAM, peuvent produire des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter de mettre fin au traitement brusquement ou de réduire la dose de TEVA-LORAZEPAM rapidement.
- Pour mettre fin au traitement, réduire la dose de TEVA-LORAZEPAM graduellement et sous étroite surveillance.

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#))

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de TEVA-LORAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- TEVA-LORAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose efficace et pour la plus courte période possible.
- TEVA-LORAZEPAM peut produire des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond en cas d'interruption brusque du traitement ou de réduction rapide de la posologie (voir l'[3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)). On doit éviter d'interrompre le traitement brusquement et, même s'il n'est que de courte durée, on doit y mettre fin graduellement en réduisant la posologie peu à peu, sous étroite surveillance. 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 réduction posologique doit être adaptée à chaque patient particulier. Une attention spéciale doit être accordée aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- Si un patient a des symptômes de sevrage, songez à reporter la réduction graduelle de la

posologie ou à augmenter la dose de la benzodiazépine à sa valeur antérieure avant de procéder à la diminution progressive de la dose.

Les symptômes signalés après l'arrêt des benzodiazépines comprennent : céphalées, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, transpiration, phénomène de rebond, dysphorie, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou aux changements perceptifs, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations, état confusionnel, convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, myalgie, agitation, palpitations, tachycardie, crises de panique, vertige, hyperréflexie, perte de la mémoire à court terme et hyperthermie. Les convulsions peuvent être plus fréquentes chez les patients atteints de troubles convulsifs préexistants et chez ceux qui prennent d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif, comme les antidépresseurs.

Maladie rénale ou hépatique

La dose de TEVA-LORAZEPAM doit être adaptée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale légère à modérée. Les patients devant suivre un traitement prolongé par TEVA-LORAZEPAM doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

Lorsque le lorazépam est utilisé chez des patients souffrant de maladie hépatique ou rénale légère à modérée, il faut envisager la dose efficace la plus faible, car l'effet médicamenteux peut être prolongé (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#)).

Personnes âgées

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. Les personnes âgées peuvent être plus sensibles aux effets des benzodiazépines (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)). L'utilisation prolongée de TEVA-LORAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Comme avec tout autre sédatif anxiolytique, des traitements de courte durée doivent être de règle pour le soulagement symptomatique de l'anxiété incapacitante chez les patients psychonévrotiques, et le premier traitement ne doit pas durer plus d'une semaine sans

réévaluer la nécessité d'une prolongation limitée. Au début, on ne doit fournir au patient qu'une provision du médicament pour une semaine, sans permettre le renouvellement systématique de l'ordonnance. Les ordonnances ultérieures, quand elles sont nécessaires, doivent se limiter à de courtes périodes de traitement.

Le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement; par conséquent, il faut prescrire la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, pour la plus courte période possible, et réévaluer fréquemment la nécessité de poursuivre le traitement.

Une réaction de sevrage potentiellement mortelle et/ou un phénomène de rebond peuvent survenir en cas d'interruption brusque du traitement ou de diminution rapide de la posologie après un usage continu. Par conséquent, il faut réduire la dose ou abandonner le traitement graduellement (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#); et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

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

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

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication concernant l'utilisation de ce produit chez les enfants.

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

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

Symptômes : Dans les cas légers, le surdosage de benzodiazépines, dont le lorazépam, donne lieu à des symptômes de somnolence, de confusion mentale et de léthargie. Dans les cas plus graves, les symptômes peuvent comprendre l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, l'hypnose, le

coma de stade I à III et, très rarement, le décès. La gravité des symptômes varie et, en plus de ceux mentionnés précédemment, ces derniers peuvent inclure la dysarthrie, des réactions paradoxales, la dépression du SNC, la dépression respiratoire et la dépression cardiovasculaire.

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

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

Un traitement de soutien général doit être amorcé au besoin. Les signes vitaux et l'équilibre liquidien doivent être surveillés attentivement. La perméabilité des voies respiratoires doit être maintenue; employer la respiration assistée au besoin. Si la fonction rénale est normale, la diurèse forcée, par l'administration de liquides et d'électrolytes intraveineux, peut accélérer l'élimination des benzodiazépines de l'organisme. De plus, l'administration d'un diurétique osmotique, comme le mannitol, peut être efficace comme mesure d'appoint. Dans les cas plus critiques, la dialyse rénale et l'exsanguinotransfusion peuvent être indiquées. D'après les comptes rendus publiés, l'administration d'une perfusion intraveineuse de 0,5 mg à 4 mg de physostigmine à raison de 1 mg/minute peut contrecarrer les signes et symptômes d'effets anticholinergiques centraux exagérés (confusion, perturbation mnésique, troubles visuels, hallucinations, délire), mais les risques associés à l'emploi de la physostigmine (p. ex. induction de convulsions) commandent que l'on s'assure que les bienfaits cliniques éventuels leur sont supérieurs.

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

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

6. FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur / Composition	Tous les ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	-------------------------------------

Orale	Comprimés / 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	Amidon, cellulose microcristalline, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
-------	-----------------------------------	--

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

Comprimés plats à bords biseautés, en forme de capsule, de petite taille et de couleur blanche, unis d'un côté et portant la marque « N | 1 » gravée de l'autre. Chaque comprimé TEVA-LORAZEPAM contient 1,0 mg de lorazépam. Offerts en flacons de 100, 1000 et 3000 comprimés.

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

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-LORAZEPAM, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses importantes](#)).

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

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

d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

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

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

Dépendance et tolérance

L'utilisation des benzodiazépines, dont TEVA-LORAZEPAM, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique (comprenant la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet d'une utilisation détournée.

Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement, mais il est également présent en cas d'usage à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou d'abus de substances (alcool compris). L'anxiété diurne interdose et l'anxiété de rebond peuvent augmenter le risque de dépendance chez les patients traités par TEVA-LORAZEPAM.

- Discuter avec le patient des risques liés au traitement par TEVA-LORAZEPAM et des autres options thérapeutiques (y compris les options non pharmacologiques).
- Avant de prescrire TEVA-LORAZEPAM, évaluer avec soin le risque d'abus, de mésusage et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de l'état de santé dudit patient et de son emploi concomitant de médicaments. Dans le cas des personnes sujettes à un trouble lié à l'usage de substances, TEVA-LORAZEPAM ne doit être utilisé que si son emploi est jugé nécessaire sur le plan médical, et doit être administré avec la plus grande prudence et sous étroite surveillance.
- TEVA-LORAZEPAM doit toujours être prescrit à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période possible.
- Les signes et symptômes de mésusage et d'abus doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients qui reçoivent des benzodiazépines. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'usage de substances, il faut évaluer le patient et, au besoin, l'adresser à un centre de traitement de la toxicomanie.

Sevrage

L'arrêt brusque d'un traitement par les benzodiazépines, y compris TEVA-LORAZEPAM, ou la réduction rapide de la dose de ces médicaments peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, 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 (quelques jours ou quelques semaines) 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.

Des signes et symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital, tels que catatonie, *delirium tremens*, dépression, effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, crises convulsives (dont l'état épileptique), ainsi qu'idées et comportements suicidaires, ont été observés.

Figurent aussi parmi les signes et les symptômes de sevrage les crampes abdominales et musculaires, 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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Accoutumance, abus et mésusage, Sevrage; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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

Chutes et fractures

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 est plus élevé chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les personnes âgées et les patients affaiblis.

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 après la prise de la première dose ou de doses subséquentes de benzodiazépines. Certains patients ont aussi présenté de la dyspnée, une constriction de la gorge ou des nausées et des vomissements. Certains patients ont dû être admis au service des urgences pour recevoir un traitement médical. L'œdème de Quincke au niveau de la langue, de la glotte ou du larynx peut entraîner une obstruction des voies respiratoires et la mort. On ne devrait pas tenter d'administrer de nouveau une benzodiazépine à un patient qui a présenté un œdème de Quincke après un traitement avec ce type de médicament.

Système nerveux

Comme TEVA-LORAZEPAM a un effet dépressur sur le système nerveux central (SNC), il faut prévenir les patients traités par ce médicament de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments dépressur du SNC.

Fonctions mentale et psychique

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

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

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

Avec l'utilisation de TEVA-LORAZEPAM, 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.

Fonction rénale

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

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

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

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Utilisation pendant la grossesse : On ne doit pas administrer TEVA-LORAZEPAM pendant la grossesse. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer qu'il existe un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation des benzodiazépines au cours de la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Des symptômes de sevrage ont été observés chez les nouveau-nés de mères ayant ingéré des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus précédant l'accouchement. On a

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

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

Chez les femmes, les taux de lorazépam ou de son glucuronide dans le sang du cordon ombilical indiquent leur passage dans le placenta. Le lorazépam injectable ne doit pas être employé pendant la grossesse. On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'innocuité du lorazépam pour usage parentéral en obstétrique, y compris dans les cas de césariennes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

Appareil respiratoire

TEVA-LORAZEPAM doit être utilisé avec prudence chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise (p. ex. MPOC, syndrome d'apnée du sommeil).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Le lorazépam ne doit pas être utilisé durant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.3 Enfants

Emploi chez les enfants : TEVA-LORAZEPAM ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans, car l'innocuité et l'efficacité du lorazépam n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Faute de données cliniques

suffisantes, l'administration de TEVA-LORAZEPAM n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas occasionnels de réactions paradoxales ont été signalés pendant l'utilisation de benzodiazépines (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). La probabilité de telles réactions est plus élevée chez les enfants et les personnes âgées. Si une réaction de ce type se produit, il faut alors interrompre l'administration du médicament.

7.1.4 Personnes âgées

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

Comme dans le cas de tout autre agent de prémédication, le risque d'apnée ou d'arrêt cardiaque commande une extrême prudence lors de l'administration de TEVA-LORAZEPAM aux personnes âgées ou très malades, ou à celles qui ont un faible volume résiduel pulmonaire.

Des essais cliniques ont montré que la sédation causée par l'administration intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et pourrait durer plus longtemps chez les personnes de 50 ans ou plus.

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

L'utilisation prolongée de TEVA-LORAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, car ceux-ci peuvent être plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Le risque d'atteinte cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisation et d'accidents de véhicule est plus élevé dans ces populations, aussi recommande-t-on d'intensifier la surveillance de ces patients.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La réaction indésirable la plus fréquemment signalée est la somnolence.

Les réactions indésirables suivantes (par appareil, système ou organe) ont été signalées :

Organisme entier

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

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, diminution de la tension artérielle.

Appareil digestif

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

Systèmes hématologique et 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 prononcée 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 vue brouillée), dysarthrie/troubles de l'élocution, céphalées, convulsions/crises épileptiques, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, idéation suicidaire 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, abus de médicaments, dépendance aux médicaments.

Appareil respiratoire

Dépression respiratoire, apnée, aggravation de l'apnée du sommeil (l'intensité de la dépression respiratoire causée par les benzodiazépines dépend de la dose, la dépression étant d'autant plus profonde que les doses sont élevées), aggravation de la maladie pulmonaire obstructive, troubles otorhinolaryngologiques.

Peau

Réactions cutanées allergiques, alopecie.

Il existe des preuves qu'une tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines se développe.

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

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles

Des cas de chutes et de fractures attribuables à des effets indésirables tels que sédation, étourdissements et ataxie ont été signalés chez des personnes faisant usage de benzodiazépines. Le risque est plus élevé chez les personnes qui prennent des sédatifs (boissons alcoolisées comprises) en concomitance, 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 TEVA-LORAZEPAM est un phénomène ayant été observé. Des symptômes graves ou menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir l'[3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Accoutumance, abus et mésusage; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses importantes

Interactions médicamenteuses importantes

L'utilisation concomitante de TEVA-LORAZEPAM et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

(Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Les patients doivent être avertis de ne pas consommer de l'alcool pendant le traitement par le lorazépam, sans quoi les effets du médicament pourraient être accentués.

Le lorazépam produit aussi un effet dépressif sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool éthylique, des phénothiazines, des barbituriques, des inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou d'autres antidépresseurs. Une augmentation de la fréquence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel a été observée par suite de l'administration concomitante de scopolamine et de lorazépam injectable.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments apparaissant ci-dessous est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (c'est-à-dire les médicaments qui ont été identifiés comme étant contre-indiqués).

Opioides : En raison d'effets dépressifs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris TEVA-LORAZEPAM, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma ou de mort. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de détecter d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

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

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

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

L'administration conjointe de lorazépam et de probénécide peut accélérer le début d'action ou prolonger l'effet du lorazépam, en raison de l'augmentation de sa demi-vie et de la diminution de sa clairance totale. La posologie du lorazépam doit donc être réduite d'environ 50 % chez les patients qui reçoivent du probénécide en concomitance.

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

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Chez l'animal de laboratoire, cette molécule produit une désinhibition ainsi que des effets sédatifs, anticonvulsivants, myorésolutifs, ataxiques et hypnotiques.

Le lorazépam, a-t-on montré, possède également une activité anticonvulsivante.

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

10.2 Pharmacodynamie

Des études menées chez le rat montrent que le lorazépam produit une diminution de la réaction d'évitement du tapis roulant sans toutefois modifier la réaction de fuite, une augmentation des réactions durant la période de chocs électriques dans le test du conflit, une augmentation des réponses incorrectes dans un test de discrimination et une diminution de la suppression

conditionnée s'il est administré avant le test de peur conditionnée, cette suppression étant au contraire augmentée si le lorazépam est administré avant que l'animal ne repasse le test. Ces effets ont été observés à des doses allant de 0,05 à 20 mg/kg i.p. Dans certains de ces tests, on a aussi utilisé du diazépam, et des résultats similaires ont été obtenus avec des doses équivalent à environ 2 à 5 fois la dose de lorazépam.

Le lorazépam a été la plus puissante des benzodiazépines testées pour entraver l'apprentissage dépendant de l'état chez des rats entraînés et affamés récompensés avec du lait sucré et conditionnés à des réactions simples de peur par de légers chocs électriques. Tandis que l'administration intrapéritonéale de 0,9 mg/kg de lorazépam le jour de l'entraînement a entraîné une inhibition de 70 % à 75 % de la peur conditionnée, il a fallu 2,7 mg/kg de diazépam et 5 mg/kg de chlordiazépoxyde ou d'oxazépam pour obtenir des résultats similaires. Cadrant avec les interprétations relatives à l'apprentissage dépendant de l'état, l'injection d'une deuxième dose de lorazépam juste avant le test de rétention de la peur a complètement rétabli la suppression conditionnée des rats.

Après avoir d'abord perturbé le comportement alimentaire, l'injection intrapéritonéale de doses quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de chlordiazépoxyde, de scopolamine ou d'amobarbital, l'a ensuite favorisé. À la suite du conditionnement des animaux à la peur, tous les médicaments, sauf la scopolamine, ont augmenté la suppression conditionnée dans le test de rétention. À la lumière de ces tests à doses répétées, qui permettent l'installation d'une tolérance aux effets déprimeurs, il est peu probable que les benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention de la suppression conditionnée par un quelconque effet secondaire dépressif.

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

Chez la souris, l'administration de faibles doses de lorazépam a prévenu les convulsions induites par le pentylènetétrazol (DE₅₀ orale de 0,07 mg/kg), tandis qu'il a fallu administrer des doses beaucoup plus élevées (0,5 à 5,0 mg/kg *po*) pour élever le seuil de convulsions provoquées par les électrochocs. On a montré que le lorazépam est plus puissant que le diazépam pour contrer les convulsions provoquées par le pentylènetétrazol, qu'il soit administré par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse. Le lorazépam inhibe également la stimulation causée par la morphine. La DE₅₀ du lorazépam et celle du clonazépam pour contrer les convulsions induites par le pentylènetétrazol sont toutes deux inférieures à 1 mg/kg lorsque ces médicaments sont administrés par voie intraveineuse ou orale dans la minute qui précède la provocation.

Certaines observations faites chez le singe montrent de manière évidente l'action sédatrice du lorazépam. Chez cet animal, l'administration de doses relativement élevées a d'abord provoqué une brève dépression, après quoi une longue période de sédation évidente s'est ensuivie. Ces résultats ont été corroborés par le comportement de chats et de souris ayant reçu du

lorazépam. Chez la souris, le lorazépam s'est révélé être un sédatif plus puissant que le diazépam ou le flurazépam.

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

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

Chez le singe rhésus, l'administration IV de doses de 5 à 50 mg/kg a causé une ataxie et une dépression évidente du SNC durant plus de cinq heures à la dose la plus élevée. La suppression du réflexe linguomandibulaire a été mise en évidence chez le chat anesthésié, ce qui semble indiquer que le lorazépam a un effet myorésolutif central chez cette espèce. Cependant, les doses nécessaires pour produire une inhibition significative de ce réflexe étaient plus élevées dans le cas du lorazépam que dans le cas du diazépam.

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

Des études sur la fonction cardiovasculaire d'animaux anesthésiés ont montré que le lorazépam, administré par injection intrapéritonéale à raison de 0,1 mg/kg, a peu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. L'administration d'une deuxième injection de 0,9 mg/kg une heure plus tard a causé une certaine dépression des paramètres cardiovasculaires chez des chats et des chiens anesthésiés. L'administration de doses supérieures à 0,9 mg/kg a entraîné une baisse moyenne d'environ 40 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

Les électrocardiogrammes enregistrés vers la fin d'une étude d'une durée de 33 à 34 jours au cours de laquelle des beagles ont reçu des injections intramusculaires quotidiennes de lorazépam ne montraient qu'une légère hausse de la fréquence cardiaque, tant chez les animaux témoins, ayant reçu l'excipient, que chez les animaux traités par le médicament.

10.3 Pharmacocinétique

La demi-vie sérique du lorazépam oscille entre 12 et 15 heures, tandis que celle du conjugué varie entre 16 et 20 heures.

Absorption

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

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

La majeure partie du médicament (88 %) est excrétée dans l'urine, 75 % s'y retrouvant sous forme de glucuroconjugué. Aux concentrations cliniquement pertinentes, environ 85 % du lorazépam est lié aux protéines plasmatiques.

Chez le rat, les concentrations maximales de lorazépam intact dans le sang entier et le plasma ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du médicament par voie orale, et elles ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez le chien et le porc miniature, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam

glucuroconjugué. Ces observations cadrent avec l'élimination rapide observée chez le chien après administration du lorazépam par voie intraveineuse, circonstance dans laquelle la demi-vie a été estimée à 1,6 heure, aucune trace de médicament libre n'ayant été retrouvée dans le plasma six heures plus tard. Les reins constituent la principale voie d'excrétion du lorazépam chez le chien et le porc miniature. L'excrétion biliaire a été démontrée chez le rat.

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

Populations et états pathologiques particuliers

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Flacons : Conserver à une température ambiante maintenue entre 15 °C et 30 °C.
Plaquettes de doses unitaires : Conserver entre 15 °C et 25 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

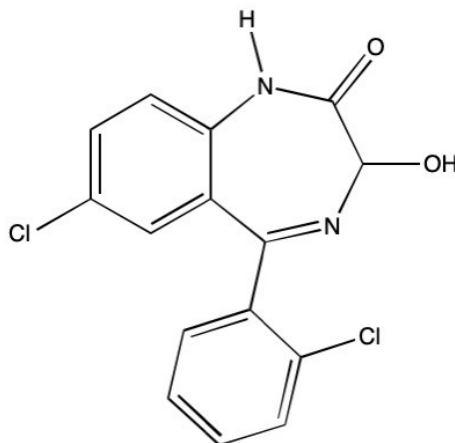
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Lorazépam

Dénomination systématique : 7-Chloro-5-(o-chlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

Formule et masse moléculaires : $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, 321,16

Formule structurale :



Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche, pratiquement inodore.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais 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

Toxicologie générale

Toxicité aiguë :

Voie orale : Les valeurs de la DL₅₀ vont de 1850 à 5010 mg/kg chez la souris à 5000 mg/kg chez le rat et 2000 mg/kg chez le chien. Par voie intrapéritonéale, la DL₅₀ est de 700 mg/kg chez le rat et la souris. Chez le rat et la souris, la DL₅₀ chez les nouveau-nés est de 200 mg/kg et de 250 mg/kg, respectivement.

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

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

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

Chez le beagle, la DL₅₀ approximative du lorazépam intraveineux a été évaluée à 50 mg/kg (équivalent à 10 mL/kg). Compte tenu de son volume, la plus forte dose intramusculaire de lorazépam ayant pu être administrée aux chiens a été de 25 mg/kg (équivalent à 5 mL/kg). Il semble que la toxicité du lorazépam injectable, chez les trois espèces, soit presque entièrement due à l'excipient utilisé.

Toxicité chronique :

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

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

Voie parentérale : Lors de deux études menées chez des rats adultes, du lorazépam a été administré par voie intraveineuse aux animaux pendant 10 jours, ou par voie intramusculaire pendant 33 à 37 jours. La consommation alimentaire et le gain pondéral en ont été peu affectés.

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

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

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

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

Le lorazépam étant susceptible d'être utilisé en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques, des études sur les interactions médicamenteuses ont été entreprises. Le lorazépam n'a pas modifié la DL₅₀ de la morphine chez le rat. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL₅₀ orale du lorazépam chez la souris, l'effet dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez le rat en présence de phénelzine. Comme dans le cas des autres anxiolytiques sédatifs, l'administration de lorazépam a réduit la quantité de thiopental IV nécessaire pour induire l'hypnose et l'arrêt respiratoire chez la souris.

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

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

les signes de sevrage du barbital. Dans des études de toxicité à long terme, on a observé des convulsions avec l'emploi de doses élevées, en particulier à la suite du sevrage de lorazépam.

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

Effets toxicologiques sur la reproduction et le développement


Voie orale : Plusieurs études couvrant divers stades du cycle de reproduction ont été effectuées chez le rat, le lapin et la souris afin de connaître les effets du lorazépam sur la reproduction. Le médicament a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg par jour. Les effets observés dans les groupes traités par le médicament chez les trois espèces comprenaient une diminution du gain pondéral maternel, une augmentation du nombre de résorptions, une augmentation de la fréquence de perte complète de la portée, une diminution de la taille de la portée, une augmentation du nombre de mort-nés, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel des fœtus. Des malformations mineures ou majeures ont été observées dans les expériences menées chez le lapin et la souris, notamment les suivantes : fente palatine, rotation anormale d'un membre postérieur, 13^e côtes surnuméraires, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou liées à la dose, et peut-être ont-elles été provoquées par le médicament.

Neurotoxicité au stade du développement : Des études précliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui inhibent les récepteurs NMDA (*N*-méthyl *D*-aspartate) 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'être 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 d'environ 3 ans. Les données relatives au lorazépam sur ce plan sont limitées, mais comme ce dernier potentialise l'activité du GABA, il pourrait exercer des effets similaires. On ignore la portée clinique des observations faites chez l'animal.

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

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie d'  ATIVAN^{MD} (comprimés de lorazépam à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg), n° de contrôle de la présentation : 267182, Pfizer Canada ULC (28 décembre 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT L'UTILISER DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER



Comprimés oraux de lorazépam

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LORAZEPAM**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LORAZEPAM**.

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage

Même pris conformément aux directives que vous avez reçues, TEVA-LORAZEPAM comporte un risque d'abus, de mésusage, d'accoutumance, de dépendance physique et de sevrage. L'abus ou le mésusage de TEVA-LORAZEPAM peuvent entraîner un surdosage ou le décès, en particulier si ce médicament est pris en concomitance avec :

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

Votre professionnel de la santé doit :

- vous parler des risques du traitement par TEVA-LORAZEPAM ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les options non pharmacologiques);
- évaluer votre risque de comportements problématiques avant de vous prescrire TEVA-LORAZEPAM;
- surveiller les signes et symptômes de mésusage ou d'abus pendant que vous prenez TEVA-LORAZEPAM. Si vous ressentez un besoin irrépressible de prendre TEVA-LORAZEPAM, ou si vous ne l'utilisez pas comme il vous a été prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez TEVA-LORAZEPAM dans un lieu sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage

Vous pourriez éprouver des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels si vous cessez de prendre TEVA-LORAZEPAM brusquement, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou encore si vous remplacez ce médicament par un autre (*voir la section « **Autres mises en garde pertinentes** » ci-dessous*).

- Consultez toujours votre médecin avant d'arrêter de prendre TEVA-LORAZEPAM, d'en réduire la dose ou de le remplacer par un autre médicament.

Prise de TEVA-LORAZEPAM avec des opioïdes

Prendre TEVA-LORAZEPAM avec des opioïdes peut causer :

- une somnolence profonde;
- une diminution de l'état de conscience;
- des problèmes respiratoires;
- un coma;
- la mort.

À quoi TEVA-LORAZEPAM sert-il?

TEVA-LORAZEPAM est utilisé chez les adultes pour :

- le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété graves chez les patients souffrant de problèmes d'anxiété;
- le soulagement de l'anxiété avant une intervention chirurgicale.

TEVA-LORAZEPAM 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 médecin avant de commencer un traitement par TEVA-LORAZEPAM, car il se pourrait que cet agent ne soit pas efficace dans votre cas, et que vous soyez plus sensible à ses effets secondaires.

Comment TEVA-LORAZEPAM agit-il?

TEVA-LORAZEPAM est une benzodiazépine possédant des propriétés sédatives (calmantes) qui contribue au traitement de l'anxiété.

Quels sont les ingrédients de TEVA-LORAZEPAM?

Ingrédient médicamenteux : Lorazépam

Ingrédients non médicinaux :

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

TEVA-LORAZEPAM est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Vous ne devez pas prendre TEVA-LORAZEPAM 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 au lorazépam ou à l'un des autres ingrédients de TEVA-LORAZEPAM (consultez la section « **Quels sont les ingrédients de TEVA-LORAZEPAM** »);
- êtes atteint de myasthénie grave (une maladie chronique causant une faiblesse musculaire);
- avez un glaucome aigu à angle fermé (une maladie de l'œil qui cause une perte graduelle de la vue).

Avant de prendre TEVA-LORAZEPAM, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

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

Autres mises en garde pertinentes

Réactions allergiques graves : TEVA-LORAZEPAM peut causer des réactions allergiques graves parfois mortelles. Pour savoir quels sont les symptômes d'une réaction allergique grave, voir le tableau **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE** ci-dessous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : TEVA-LORAZEPAM peut diminuer la vigilance. NE CONDUISEZ PAS de véhicule et n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par TEVA-LORAZEPAM :

- jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TEVA-LORAZEPAM;
- pendant les premiers jours après le début du traitement ou une modification de la dose;
- si vous prenez un opioïde ou de l'alcool.

Accoutumance, abus et mésusage : TEVA-LORAZEPAM entraîne un risque de dépendance physique et d'emploi abusif ou détourné, même si vous le prenez en suivant les directives. Voir l'encadré sur les 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 TEVA-LORAZEPAM, 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 TEVA-LORAZEPAM, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Grossesse : Ne prenez pas TEVA-LORAZEPAM si vous êtes enceinte. TEVA-LORAZEPAM pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître. TEVA-LORAZEPAM 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 TEVA-LORAZEPAM.

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

Sevrage : Le fait d'arrêter brusquement le traitement par TEVA-LORAZEPAM, 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 ou grave, voire potentiellement mortels. Certains des symptômes de sevrage peuvent durer des mois après la fin du traitement par TEVA-LORAZEPAM.

Le risque de symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez TEVA-LORAZEPAM pendant une longue période ou à fortes doses. Ces symptômes peuvent toutefois se manifester même si vous prenez TEVA-LORAZEPAM 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).

Si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir modifié votre traitement ou cessé de le prendre, informez-en votre professionnel de la santé **sur-le-champ**.

Les symptômes de sevrage graves comprennent :

- la catatonie (sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir)
- un état de confusion grave, des frissons, des battements de cœur irréguliers et une transpiration excessive (*delirium tremens*)
- l'humeur dépressive
- la dissociation (sentiment d'être déconnecté de la réalité)
- des hallucinations (perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas)

- la manie (hyperactivité du comportement et des pensées)
- la psychose (croyance en des choses irréelles)
- des convulsions (crises épileptiques), parfois ininterrompues
- des pensées ou des actions suicidaires et le suicide

Pour d'autres symptômes de sevrage, voir le tableau **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE** ci-dessous.

Pour réduire le risque de symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'interrompre votre traitement, de réduire la dose de TEVA-LORAZEPAM ou de changer de médicament;
- suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé, afin de réduire votre dose de manière prudente et sûre;
- si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié votre traitement ou cessé de le prendre, informez-en votre professionnel de la santé **sur-le-champ**.

TEVA-LORAZEPAM et opioïdes : La prise de TEVA-LORAZEPAM avec des opioïdes peut causer une somnolence profonde ainsi que des problèmes respiratoires.

Mentionnez à votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes;
- vous recevez une ordonnance d'opioïdes après avoir commencé à prendre TEVA-LORAZEPAM.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines telles que TEVA-LORAZEPAM peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des troubles de l'équilibre. Ces effets augmentent le risque de chutes, ce qui peut entraîner des fractures et d'autres blessures, en particulier si :

- vous prenez d'autres sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes une personne âgée ou
- vous avez un problème de santé qui vous rend faible ou fragile.

Analyses sanguines : TEVA-LORAZEPAM 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.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses importantes

La prise de TEVA-LORAZEPAM et d'opioïdes peut causer :

- une somnolence profonde;

- des problèmes respiratoires;
- un coma;
- la mort.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LORAZEPAM :

- médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie;
- sédatifs et hypnotiques (somnifères);
- inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) et autres 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 sur les **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 TEVA-LORAZEPAM si vous consommez de l'alcool.

Comment TEVA-LORAZEPAM se prend-il?

- Prenez toujours TEVA-LORAZEPAM exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Il vous prescrira la dose qui vous convient en fonction du trouble dont vous souffrez et de votre réponse à TEVA-LORAZEPAM.
- Ne modifiez pas votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous dira quand cesser de prendre TEVA-LORAZEPAM. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé, afin de réduire votre dose prudemment et de manière sûre et d'éviter les symptômes de sevrage.

Dose habituelle chez les adultes

Problèmes d'anxiété : 2 à 3 mg par jour, en doses fractionnées. Dose maximale : 6 mg par jour.

Avant une intervention chirurgicale : Votre professionnel de la santé déterminera la dose qui vous convient le mieux en fonction de votre poids.

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

Surdosage

Si vous, ou une personne dont vous prenez soin, croyez avoir pris une trop grande quantité de

TEVA-LORAZEPAM, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de tout symptôme.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-LORAZEPAM?

La prise de TEVA-LORAZEPAM peut entraîner des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si tel est le cas, informez-en votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Somnolence
- Étourdissements
- Confusion
- Faiblesse ou manque d'équilibre
- Chutes et fractures
- Pertes de mémoire

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENTS			
Problèmes comportementaux : Agressivité, rage, anxiété ou excitation soudaines, agitation, irritabilité, hallucinations (voir ou entendre des choses irréelles) ou délire, perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement déplacé		√	
Réaction allergique grave : 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			√

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des
Myasthénie grave : Faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile			√
Problèmes hépatiques : Douleurs abdominales, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée		√	
RARE			
Dépression : Trouble du sommeil, 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		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Surdosage : 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 : Fréquence et mesures à prendre		
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et obtenez des
<p>Sevrage : Symptômes graves possibles :</p> <p>Catatonie : sensation de ne pas pouvoir bouger ou réagir</p> <p><i>Delirium tremens</i> : confusion grave, frissons, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive</p> <p>Dissociation : sentiment d'être déconnecté de la réalité</p> <p>Hallucinations : perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas</p> <p>Manie : hyperactivité du comportement et des pensées</p> <p>Psychose : croyance en des choses irréelles</p> <p>Convulsions (crises d'épilepsie – parfois ininterrompues) : perte de connaissance accompagnée de tremblements incontrôlables</p> <p>Pensées ou comportements suicidaires</p> <p>Autres symptômes possibles :</p> <p>Crampes abdominales et musculaires; troubles de mémoire ou difficulté à se concentrer; diarrhée; sensation d'inconfort ou d'agitation; anxiété grave ou attaques de panique; céphalées; hypersensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleurs ou raideurs musculaires; sensation de brûlure ou de fourmillement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.</p>		√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit

de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation :

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

Plaquettes de doses unitaires : Conserver entre 15 °C et 25 °C.

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LORAZEPAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (<http://www.tevacanada.com>). Vous pouvez également composer le 1-800-268-4127, poste 3 ou écrire à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario, M1B 2K9

Dernière révision : 24 mars 2023