

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

 **LORAZEPAM SUBLINGUAL**

Comprimés sublinguaux de lorazépam

Comprimés à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg, par voie sublinguale

Anxiolytique-sédatif

AA PHARMA INC.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7

Date d'approbation initiale:
14 août 2013

Date de révision :
21 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274298

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2023-06
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	2023-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2023-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-06

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES 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 modification posologique	6
4.4 Administration	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14

8	EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
9.1	Interactions médicamenteuses graves	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament.....	17
9.5	Interactions médicament-aliment.....	17
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	17
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
10.1	Mode d'action	18
10.2	Pharmacodynamie.....	18
10.3	Pharmacocinétique	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	21
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ESSAIS CLINIQUES	22
14.3	Études de biodisponibilité comparative	22
15	MICROBIOLOGIE	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	27
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LORAZEPAM SUBLINGUAL 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 qui pourrait survenir avant les interventions chirurgicales.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Les données probantes d'études cliniques et l'expérience acquise indiquent que l'utilisation du médicament chez les personnes âgées est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

L'utilisation à long terme de LORAZEPAM SUBLINGUAL doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- LORAZEPAM SUBLINGUAL est contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome aigu à angle fermé et chez ceux ayant une hypersensibilité connue aux benzodiazépines.
- LORAZEPAM SUBLINGUAL est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mésusage

L'utilisation de benzodiazépines (p. ex. LORAZEPAM SUBLINGUAL) peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire LORAZEPAM SUBLINGUAL.
- Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance régulière, afin qu'on puisse déceler la survenue de ces comportements ou états.
- Il faut entreposer LORAZEPAM SUBLINGUAL en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines (p. ex. LORAZEPAM SUBLINGUAL) peuvent entraîner des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose de LORAZEPAM SUBLINGUAL.
- Mettre fin au traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL en réduisant graduellement la posologie 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 SUBLINGUAL et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, UTILISATION CONCOMITANTE D'OPIOÏDES](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées.
- Limiter les doses et les durées de 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

- Il faut toujours prescrire LORAZEPAM SUBLINGUAL à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- L'arrêt brusque d'un traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL ou la réduction rapide de la dose de ce médicament peut 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](#)). Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, on doit arrêter le traitement en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite. Les symptômes de sevrage (p. ex. insomnie de rebond) peuvent se manifester

après l'arrêt d'un traitement d'aussi peu qu'une semaine aux doses recommandées.

- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle de la posologie ou de ramener la dose de benzodiazépine à ce qu'elle était avant d'entreprendre la réduction graduelle.

Les symptômes signalés après l'arrêt des benzodiazépines comprennent : céphalées, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, transpiration, phénomène de rebond, dysphorie, étourdissements, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement ou picotement des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique ou aux changements perceptifs, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations, délire, convulsions, tremblements, crampes abdominales 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 doit être adaptée chez les patients atteints d'une maladie hépatique ou rénale légère à modérée. Les patients chez qui un traitement prolongé par LORAZEPAM SUBLINGUAL est indiqué doivent subir périodiquement des hémogrammes et des tests de la fonction 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 (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 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 SUBLINGUAL doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La posologie de LORAZEPAM SUBLINGUAL en comprimés et la durée de ce traitement doivent être individualisées et graduellement ajustées avec soin, afin d'éviter une sédation excessive ou une déficience mentale et motrice.

À l'instar des autres sédatifs anxiolytiques, le lorazépam doit généralement être prescrit sur de courtes périodes pour soulager les symptômes d'anxiété invalidante chez les patients atteints de psychonévrose, et le traitement initial ne doit pas durer plus d'une semaine sans réévaluation du besoin d'une prolongation limitée. Au départ, la quantité de médicament remise au patient ne doit pas dépasser la réserve nécessaire pour une semaine, et le renouvellement

automatique de l'ordonnance ne doit pas être permis. Les ordonnances subséquentes, lorsqu'elles s'avèrent nécessaires, doivent se limiter à des traitements à court terme

Comme le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement, prescrire la plus petite dose efficace, le moins longtemps possible, et réévaluer fréquemment la nécessité de poursuivre le traitement.

Après un emploi prolongé, l'arrêt brusque de la prise de lorazépam ou la diminution rapide de la dose peuvent provoquer des symptômes de sevrage susceptibles de mettre la vie du patient en danger et/ou un phénomène de rebond; il faut donc réduire la dose ou abandonner le traitement progressivement (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

Anxiété généralisée : La posologie orale initiale recommandée pour les adultes est de 2 mg par jour divisés en prises de 0,5 mg, 0,5 mg et 1 mg, ou en prises de 1 mg et 1 mg. La posologie quotidienne doit être prudemment augmentée ou diminuée de 0,5 mg selon la tolérance et la réponse des patients. 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. Habituellement, il ne faut pas dépasser la dose de 6 mg par jour.

Chez les patients âgés ou affaiblis, la posologie quotidienne initiale ne doit pas dépasser 0,5 mg et doit être graduellement ajustée avec prudence selon la tolérance et la réponse de ces patients.

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

Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

4.4 Administration

Le comprimé sublingual, lorsqu'il est placé sous la langue, se dissout en l'espace d'environ 20 secondes. Les patients ne doivent pas avaler pendant au moins 2 minutes, car il faut laisser suffisamment de temps pour l'absorption du médicament.

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, la surdose est survenue principalement lors de l'usage du lorazépam en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments.

Symptômes : Les symptômes d'un surdosage léger par des benzodiazépines, y compris le lorazépam, sont notamment la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Les symptômes d'un surdosage plus grave peuvent inclure les suivants : ataxie, hypotonie, hypotension, hypnose, coma de stade I à III et, très rarement, décès. La gravité des symptômes peut varier. D'autres symptômes peuvent aussi survenir, par exemple dysarthrie, réactions paradoxales, dépression du SNC, dépression respiratoire et dépression cardiovasculaire.

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

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

Appliquer ensuite un traitement de soutien selon les besoins. Surveiller avec attention 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. Selon des articles publiés, 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 bienfaits cliniques éventuels.

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sublinguale	Comprimé à 0,5 mg, 1 mg et 2 mg	FD&C bleu n° 1 (0,5 mg), FD&C bleu n° 2 (2 mg), cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, l'oxyde de fer jaune (0,5 mg), monohydrate de lactose et stéarate de zinc.

LORAZEPAM SUBLINGUAL (comprimés sublinguaux) :

0,5 mg : Comprimé vert, rond, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « A » sur un côté et l'inscription « 0.5 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 ou 500 comprimés.

1 mg : Comprimé blanc à blanc cassé, rond, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « A » sur un côté et l'inscription « 1 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 ou 500 comprimés.

2 mg : Comprimé bleu pâle, rond, plat et à bord biseauté, portant l'inscription « A » sur un côté et l'inscription « 2 » sur l'autre. Offert en bouteilles de 100 ou 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Utilisation concomitante d'opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines (p. ex. LORAZEPAM SUBLINGUAL) 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 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#); [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée aux médicaments comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Vu la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du SNC soient associés à un risque semblable lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si on décide de prescrire LORAZEPAM SUBLINGUAL avec un opioïde, les deux médicaments doivent être prescrits aux doses efficaces les plus faibles pour une période minimale. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, la dose initiale de LORAZEPAM SUBLINGUAL doit être plus faible que la dose indiquée et doit être ajustée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà LORAZEPAM SUBLINGUAL, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus faible et doit être ajustée selon la réponse clinique. Il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSE](#)).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation de LORAZEPAM SUBLINGUAL en concomitance avec des opioïdes.

On doit aviser les patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante d'opioïdes n'ont pas été déterminés.

Dépendance et tolérance

L'utilisation de benzodiazépines, comme LORAZEPAM SUBLINGUAL, peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique (y compris la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en

particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet d'un emploi détourné.

Le risque de dépendance augmente avec des doses plus élevées et une utilisation à plus long terme. Une dépendance peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou d'un trouble lié à l'utilisation de substances (y compris l'alcool). L'anxiété diurne interdose et l'anxiété de rebond peuvent augmenter le risque de dépendance chez les patients prenant LORAZEPAM SUBLINGUAL.

- Discuter avec le patient des risques que comporte le traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL et envisager l'emploi d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire LORAZEPAM SUBLINGUAL, évaluer soigneusement le risque d'abus, de mésusage et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de la maladie du patient et de l'emploi concomitant d'autres médicaments. Chez les personnes enclines à avoir un trouble lié à l'utilisation de substances, LORAZEPAM SUBLINGUAL ne devrait être administré qu'en cas de nécessité médicale absolue, avec une extrême prudence et sous surveillance étroite.
- Il faut toujours prescrire LORAZEPAM SUBLINGUAL à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève période possible.
- Il faut surveiller tous les patients sous benzodiazépines afin de déceler les signes d'abus et de mésusage. Si on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'utilisation de substances, il faut évaluer le patient et, au besoin, l'orienter vers un traitement contre la toxicomanie.

Sevrage : L'arrêt brusque d'un traitement par les benzodiazépines, y compris LORAZEPAM SUBLINGUAL, ou la réduction rapide de la dose de ces médicaments peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage légers à graves, voire potentiellement mortels. D'autres facteurs peuvent précipiter le sevrage : le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines du médicament 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.

L'apparition des signes et symptômes de sevrage peut survenir de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament. Elle peut même se produire avec une diminution graduelle de la dose. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné que ces symptômes sont souvent semblables à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

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

Les autres signes et symptômes de sevrage comprennent les suivants : crampes abdominales, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, insomnie, irritabilité, douleur ouraïdeur musculaire, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements.

- Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, on doit arrêter le traitement en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle de la posologie ou de ramener la dose de benzodiazépine à ce qu'elle était avant d'entreprendre la réduction graduelle.
- Informer les patients des risques liés à un arrêt brusque, une réduction rapide de la dose ou un passage à un autre médicament.
- Souligner l'importance de consulter leur professionnel de la santé afin d'arrêter le traitement en toute sécurité.
- 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 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. C'est pourquoi les patients sous LORAZEPAM SUBLINGUAL doivent être avisés de ne pas faire d'activités dangereuses qui exigent une vigilance mentale et une coordination physique, 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 des facteurs suivants : l'âge avancé, l'emploi concomitant d'autres médicaments, le stress chirurgical ou l'état général du patient.

Chutes et fractures

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les patients âgés ou 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 concernant 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.

Fonction neurologique

Comme le LORAZEPAM SUBLINGUAL 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.

Psychiatrie

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

Troubles mentaux et émotionnels : LORAZEPAM SUBLINGUAL 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 utilisé chez 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.

Lorsque des comprimés LORAZEPAM SUBLINGUAL sont utilisés, il faut tenir compte de la présence possible de tendances suicidaires et du besoin éventuel 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

Utilisation chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou 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, il faut ajuster soigneusement la posologie (précaution habituelle) si LORAZEPAM SUBLINGUAL est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée. Les patients chez qui un traitement prolongé par LORAZEPAM SUBLINGUAL est indiqué doivent subir périodiquement des hémogrammes et des tests de la fonction 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; la prudence est donc de mise si le lorazépam est utilisé chez des patients atteints d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques graves.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

Usage pendant la grossesse : LORAZEPAM SUBLINGUAL ne doit pas être employé pendant la grossesse. Selon les résultats de plusieurs études, il existe un risque accru de malformations congénitales associé à l'utilisation de benzodiazépines au cours de la grossesse (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

On a signalé que les enfants nés de mères ayant pris des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus avant l'accouchement éprouvent des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. Des symptômes tels que l'hypoactivité, l'hypotonie, l'hypothermie, la dépression respiratoire, l'apnée, une difficulté à téter et une réponse métabolique altérée au stress dû au froid ont été signalés chez les nouveau-nés de mères qui ont reçu des benzodiazépines pendant la phase tardive de la grossesse ou à l'accouchement.

Étant donné que le lorazépam est aussi un dérivé de la benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez la femme apte à procréer. Si le médicament est prescrit à une femme apte à procréer et que cette patiente compte devenir enceinte ou soupçonne d'être enceinte, on doit l'aviser de communiquer avec son médecin pour cesser la prise du médicament.

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

Il faut faire preuve de prudence lorsque LORAZEPAM SUBLINGUAL est utilisé chez des patients ayant une altération de la fonction respiratoire (p. ex. maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome d'apnée du sommeil).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

LORAZEPAM SUBLINGUAL ne doit pas être employé pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Utilisation chez les femmes enceintes : 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 pour le nourrisson.

Une sédation et une incapacité à téter sont survenues chez des nouveau-nés de mères allaitantes sous benzodiazépines. Les nourrissons de mères allaitantes doivent faire l'objet d'une surveillance pour qu'on puisse déceler tout effet pharmacologique (y compris la sédation et l'irritabilité).

7.1.3 Enfants

Utilisation chez les enfants : LORAZEPAM SUBLINGUAL ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité du lorazépam n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Faute de données cliniques suffisantes, l'administration de LORAZEPAM SUBLINGUAL n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion lors d'un traitement par des benzodiazépines (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ce type de réactions est plus susceptible de survenir chez les enfants et les personnes âgées. En présence de telles réactions, il faut cesser l'administration du médicament.

7.1.4 Personnes âgées

Les patients âgés ou affaiblis et les patients atteints du syndrome cérébral organique ont présenté une prédisposition à la dépression du SNC après la prise de doses, même faibles, de benzodiazépines. Il faut donc 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 SUBLINGUAL aux personnes âgées ou très malades et à celles ayant un faible volume résiduel pulmonaire, en raison du risque d'apnée ou d'arrêt cardiaque.

Selon des essais cliniques, la sédation causée par une injection intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et plus prolongée chez les personnes de plus de 50 ans.

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 à long terme de LORAZEPAM SUBLINGUAL doit être évitée chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, qui sont susceptibles d'être plus sensibles aux effets des benzodiazépines. Il y a un risque accru de déficit cognitif, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces personnes. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La somnolence est l'effet indésirable signalé le plus souvent.

Les effets indésirables suivants (par appareil, système ou organe) ont été signalés :

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, abaissement de la tension artérielle;

Appareil digestif

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

Système hématologique 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 plus grave en présence de doses plus 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 ou crises convulsives, 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, abus de médicament, dépendance au médicament;

Appareil respiratoire

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

Peau

Réactions cutanées allergiques, alopecie.

Des données probantes démontrent l'apparition d'une tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines.

On sait que l'administration des benzodiazépines peut s'accompagner d'une manifestation d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité et l'excitabilité. Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. En présence de ce type de réactions, il faut interrompre l'administration du médicament. Les troubles suivants ont aussi été associés à l'emploi de benzodiazépines : hypotension, confusion mentale, difficultés d'élocution, excès de sédation, résultats anormaux aux tests de la fonction rénale et hépatique, et valeurs anormales de l'hématocrite.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des personnes sous benzodiazépine en raison d'effets indésirables comme la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque augmente chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les patients âgés et les patients affaiblis.

Dépendance et sevrage

L'apparition d'une dépendance physique et d'un syndrome de sevrage après l'arrêt de benzodiazépines comme LORAZEPAM SUBLINGUAL a été observée. Des symptômes graves et potentiellement mortels ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Toxicomanie, abus et mésusage](#); [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 SUBLINGUAL et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès.

- 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 »](#), [Risques Liés À l'utilisation Concomitante d'opioïdes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Lorsque le lorazépam doit être administré en même temps que d'autres médicaments agissant sur le SNC, il faut tenir particulièrement compte des propriétés pharmacologiques de ces agents à cause de la possibilité de potentialisation des effets médicamenteux. Les benzodiazépines, dont LORAZEPAM SUBLINGUAL, produisent des effets déprimeurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées avec d'autres agents déprimeurs 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 lorazépam à cause des risques de potentialisation.

LORAZEPAM SUBLINGUAL entraîne une dépression du 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 tableau ci-dessous repose sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur des interactions possibles dues à l'importance et à la gravité prévues des interactions (c.-à-d. celles considérées comme des contre-indications).

Opiïdes : En raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines (y compris le LORAZEPAM SUBLINGUAL) et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options de traitement ne sont pas appropriées. limiter au minimum requis les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes. Suivre de près les patients pour déceler la présence de dépression respiratoire et de sédation (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

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

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

L'administration concomitante de lorazépam et de 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 lorazépam et de probénécide peut accélérer le début d'action ou prolonger l'effet du lorazépam en raison d'une augmentation de la demi-vie et d'une diminution de la clairance totale.

On doit réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du probénécide.

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

LORAZEPAM SUBLINGUAL (le lorazépam) est une benzodiazépine active qui exerce une action dépressive sur le système nerveux central (SNC). Il possède des propriétés anxiolytiques et sédatives utiles pour le soulagement symptomatique de l'anxiété pathologique chez des patients atteints 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.

Le lorazépam possède également une action anticonvulsivante.

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 décharges électriques dans le test du conflit, une augmentation des réactions inappropriées dans un test de discrimination et une diminution de la suppression conditionnée lorsque le lorazépam était administré avant le test de peur conditionnée, alors qu'elle augmentait lorsque le lorazépam était administré avant de la répétition du test. Ces effets ont été observés à des doses de 0,05 à 20 mg/kg administrées par voie intrapéritonéale. 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 était la plus puissante des benzodiazépines testées pour entraver l'apprentissage dépendant de l'état chez des rats entraînés et affamés, qui ont été récompensés avec du lait sucré et qui ont été conditionnés aux réactions simples de peur par des décharges électriques légères. 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 chlórdiazépoxyde 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 suppression conditionnée.

Des injections intrapéritonéales quotidiennes de lorazépam, de diazépam, d'oxazépam, de chlórdiazépoxyde, de scopolamine ou d'amobarbital, après avoir initialement 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 la suppression conditionnée dans le test de rétention. À la lumière de ces essais à doses répétées, qui permettent le développement d'une tolérance des effets dépressifs, il est peu probable que les

benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention de la suppression conditionnée par un effet secondaire dépressif.

Dans le cas des rats conditionnés à la peur par des décharges 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 reçu des décharges de haute intensité que chez ceux ayant reçu des décharges d'intensité moyenne ou faible.

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

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

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

Des doses intraveineuses de 5 à 50 mg/kg 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 cette espèce. 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, avait 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 d'une étude de 33 à 34 jours (où des chiens beagle recevaient des injections intramusculaires de lorazépam tous les jours) n'ont indiqué que des hausses légères de la fréquence cardiaque chez les témoins recevant le véhicule et chez les animaux traités par le médicament.

10.3 Pharmacocinétique

La demi-vie sérique du lorazépam est de 12 à 15 heures, alors que celle du conjugué est de 16 à 20 heures.

Absorption

Le lorazépam est rapidement absorbé après l'administration orale, les concentrations plasmatiques moyennes maximales de 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 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 en moyenne, alors que par voie orale, il faut attendre 15 à 17 minutes de plus en moyenne. 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 ¹⁴C 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 il y 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. Aux concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

Les concentrations maximales de lorazépam sous forme inchangée dans le sang entier et le plasma des rats ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du

médicament par voie orale, et ces concentrations ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez les chiens et les porcs miniatures, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam glucuroconjugué. Ces faits concordaient avec l'élimination rapide observée chez les chiens ayant reçu du lorazépam par voie intraveineuse; dans ce cas, on n'a décelé aucun médicament libre dans le plasma 6 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 glucuroconjugué. 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 ÉLIMINATION

COMPRIMÉS LORAZEPAM SUBLINGUAL : Conserver à la température ambiante 15 à 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

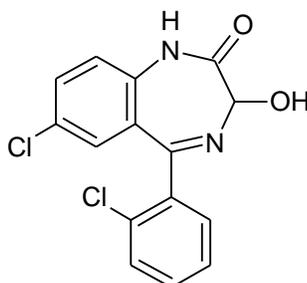
Substance pharmaceutique

Nom propre : lorazépam

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$ et 321,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : poudre cristalline blanche ou presque blanche, pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le chloroforme

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Comprimés LORAZEPAM SUBLINGUAL :

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec répartition aléatoire, à dose unique et à double insu, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun. Les résultats observés chez les 23 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du lorazépam ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 2 mg) de LORAZEPAM SUBLINGUAL (lorazépam) en comprimé à 2 mg par voie sublinguale (AA Pharma Inc.) et d'ATIVAN^{MD} (lorazépam) en comprimé à 2 mg par voie sublinguale (Wyeth Canada).

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative Lorazépam (dose unique de 2 mg : 1 x 2 mg) Données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)##	Intervalle de confiance à 90 % (%)

Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative Lorazépam (dose unique de 2 mg : 1 x 2 mg) Données d'observation/sujets à jeun Moyenne géométrique# Moyenne arithmétique (CV %)				
ASC _T (ng•h/mL)	377,8 387,4 (22,6)	387,6 397,0 (22,3)	97,5	95,2 à 99,9
ASC _∞ (ng•h/mL)	398,0 410,2 (24,9)	407,7 419,3 (24,2)	97,6	95,2 à 100,1
C _{max} (ng/mL)	19,7 20,1 (21,4)	21,1 21,8 (27,8)	93,5	87,0 à 100,4
T _{max} [¥] (h)	2,0 (0,50 à 5,00)	1,6 (0,50 à 4,00)		
t _{1/2} [§] (h)	16,4 (21,1)	16,2 (17,5)		
* LORAZEPAM SUBLINGUAL (lorazépam) en comprimés sublinguaux à 2 mg (AA Pharma Inc.) † Les comprimés ATIVAN ^{MD} (lorazépam) sublinguaux à 2 mg (Wyeth Canada) ont été achetés au Canada. # La moyenne géométrique (selon la méthode des moindres carrés) est présentée pour l'étude non équilibrée. ## D'après les estimations moyennes géométriques (selon la méthode des moindres carrés). ¥ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (plage) seulement. § Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë Administration orale : Les doses létales à 50 % (DL₅₀) ont varié de 1 850 à 5 010 mg/kg chez les souris, à 5 000 mg/kg chez les rats et à 2 000 mg/kg chez les chiens. Les 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 de 250 mg/kg, respectivement.

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

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

<u>ESPÈCE</u>	<u>VOIE D'ADMINISTRATION</u>	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	Intramusculaire	70
	Intrapéritonéale	46
	Intraveineuse	24
	Intramusculaire	59
Rat	Intramusculaire	59

<u>ESPÈCE</u>	<u>VOIE D'ADMINISTRATION</u>	DL ₅₀ (mg/kg)
	Intrapéritonéale	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 du lorazépam injectable chez les trois espèces a semblé être presque entièrement imputable au véhicule utilisé.

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

Une augmentation pondérale du foie, des reins, de la thyroïde, des glandes surrénales et des testicules, de même qu'une hypertrophie centrolobulaire du foie, une dégénérescence albumineuse et une perte glycogénique ont été observées chez les animaux traités par le médicament. Aux plus fortes doses, des changements dans le noyau des hépatocytes hypertrophiés sont également survenus. Dans une étude, les follicules colloïdaux de la thyroïde étaient tapissés de grandes cellules et augmentaient proportionnellement à la dose. Les effets sur le bilan biochimique du sang comprenaient des augmentations des protéines sériques 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 d'une durée de 6 à 52 semaines ont été menées chez des chiens recevant des doses allant jusqu'à 480 mg/kg/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.

Injection : 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 chimiques dans le sérum étaient minimes 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 SGPT et de SGOT, ces différences étaient minimes et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés de SGOT ont été imputés à l'inflammation aux points d'injection. Bien que certains changements aient semblé indiquer une atteinte hépatique, aucune modification histologique de cet organe n'a été découverte. Des réactions inflammatoires marquées aux points d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par son véhicule. Une hématopoïèse splénique est survenue à divers degrés chez 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 la 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 administré par voie intraveineuse 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 de la reproduction et du développement

Administration 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 incidence accrue 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. 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 développementale : Des recherches non cliniques ont montré que l'administration d'anesthésiques et de sédatifs qui bloquent les récepteurs du N-méthyl D-aspartate (NMDA) et/ou qui potentialisent l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) peut accroître la mort des cellules neuronales dans le cerveau. Elle peut aussi entraîner des déficits à long terme sur le plan de la cognition et du comportement chez de jeunes animaux lorsque ces médicaments sont pris durant la principale poussée de développement cérébral. Selon des comparaisons entre différentes espèces non cliniques, on croit que la fenêtre de vulnérabilité du cerveau à ces effets correspond à celle observée lors de l'exposition chez l'humain au cours du troisième trimestre de la grossesse et jusqu'à la première année de vie (la fenêtre peut s'étendre jusqu'à l'âge de 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. La pertinence de ces résultats non cliniques quant à l'utilisation chez l'humain est inconnue.

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

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

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

- 1) ATIVAN^{MD} (lorazépam comprimés à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg). Numéro de contrôle de la présentation : 267182, Monographie de produit, Pfizer Canada ULC. (28 décembre 2022)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT



LORAZEPAM SUBLINGUAL

Comprimés sublinguaux de lorazépam

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **LORAZEPAM SUBLINGUAL**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre affection médicale et de votre traitement à votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **LORAZEPAM SUBLINGUAL**.

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mésusage :

Même si vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL exactement comme il vous a été prescrit, vous courez un risque d'abus, de mésusage, de toxicomanie, de dépendance physique et de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout si vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL avec l'un des produits suivants :

- opioïdes
- alcool
- drogues illicites

Votre professionnel de la santé doit :

- vous informer des risques associés au traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non médicamenteux)
- évaluer votre risque de présenter ces comportements avant de vous prescrire LORAZEPAM SUBLINGUAL
- vous surveiller pendant que vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL pour déceler les signes et les symptômes de mésusage ou d'abus. Si vous ressentez un désir impérieux de prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL, ou si vous ne l'utilisez pas comme on vous l'a prescrit, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé

Conservez LORAZEPAM SUBLINGUAL en lieu sûr pour éviter le vol et le mésusage.

Sevrage :

Si vous cessez subitement de prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL, si vous réduisez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels (voir « [Autres mises en garde à connaître](#) »).

- Communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament

LORAZEPAM SUBLINGUAL avec opioïdes :

La prise de LORAZEPAM SUBLINGUAL avec des opioïdes peut causer les effets suivants :

- somnolence grave
- diminution de la vigilance
- problèmes respiratoires
- coma
- décès

Pour quoi LORAZEPAM SUBLINGUAL est-il utilisé?

LORAZEPAM SUBLINGUAL est utilisé chez les adultes :

- pour le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété grave chez les patients souffrant de problèmes d'anxiété.
- pour le soulagement de l'anxiété avant les interventions chirurgicales.

LORAZEPAM SUBLINGUAL 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 SUBLINGUAL. Il est possible que ce traitement ne soit pas efficace pour vous et que vous soyez plus susceptible de présenter des effets secondaires.

Comment LORAZEPAM SUBLINGUAL agit-il?

LORAZEPAM SUBLINGUAL est une benzodiazépine dont les propriétés sédatives (calmantes) aident au traitement de l'anxiété.

Quels sont les ingrédients de LORAZEPAM SUBLINGUAL?

Ingrédient médicinaux : Lorazépam.

Ingrédients non médicinaux : FD&C bleu n° 1 (0,5 mg), FD&C bleu n° 2 (2 mg), cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, l'oxyde de fer jaune (0,5 mg), monohydrate de lactose et stéarate de zinc.

LORAZEPAM SUBLINGUAL est offert dans les formes posologiques suivantes :

Comprimés sublinguaux : 0,5 mg, 1 mg et 2 mg

Ne prenez pas LORAZEPAM SUBLINGUAL 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 d'LORAZEPAM SUBLINGUAL (consultez la section « [Quels sont les ingrédients de LORAZEPAM SUBLINGUAL?](#) »);
- êtes atteint de myasthénie grave (une maladie chronique caractérisée par une faiblesse musculaire);

- avez des antécédents de glaucome à angle fermé (une maladie de l'œil qui entraîne une perte progressive de la vision).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL, afin d'éviter la survenue d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu un problème concernant :
 - l'utilisation de substances, y compris les médicaments prescrits ou les drogues illicites; ou
 - l'alcool
- vous avez déjà eu des crises convulsives ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps avec ou sans perte de conscience)
- vous avez une maladie pulmonaire ou des problèmes respiratoires (comme la maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC], le syndrome d'apnée du sommeil)
- vous avez des antécédents de dépression ou de tentatives de suicide, ou un problème de santé mentale appelé « psychose »
- vous avez des problèmes de foie
- vous avez des problèmes de reins
- présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose
 - déficit en lactase de Lapp
 - mauvaise absorption du glucose-galactose

étant donné que le lactose est un ingrédient non médicamenteux de LORAZEPAM SUBLINGUAL.

Autres mises en garde à connaître :

Réactions allergiques graves : La prise de LORAZEPAM SUBLINGUAL peut causer des réactions allergiques graves pouvant entraîner la mort. Pour savoir quels sont les symptômes d'une réaction allergique grave, voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) (ci-dessous).

Conduite de véhicules et utilisation de machines : LORAZEPAM SUBLINGUAL peut nuire à votre vigilance mentale. Ne conduisez PAS de véhicules et n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL :

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

Toxicomanie, abus et mésusage : La prise de LORAZEPAM SUBLINGUAL peut entraîner une dépendance physique, de l'abus et un mésusage, même si vous prenez le médicament comme on vous l'a prescrit. Voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#) ci-dessus.

Problèmes comportementaux : Des changements dans votre pensée et votre comportement peuvent se produire lors de votre traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL. Ces changements peuvent inclure les suivants : agressivité, extraversion, confusion, comportement étrange, agitation, illusions, hallucinations, sentiment de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie ou aggravation de la dépression, y compris pensées suicidaires. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels ou troublants pendant la prise de LORAZEPAM SUBLINGUAL, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Grossesse : Ne prenez pas lorazépam si vous êtes enceinte, car ce médicament peut nuire à l'enfant à naître. LORAZEPAM SUBLINGUAL pourrait aussi causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez un bébé après sa naissance. Parlez à votre professionnel de la santé si vous pensez être enceinte ou si vous devenez enceinte pendant que vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL.

Allaitement : LORAZEPAM SUBLINGUAL passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL. Parlez à votre professionnel de la santé au sujet de la meilleure façon de nourrir votre bébé lorsque vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL.

Sevrage : Si vous arrêtez subitement de prendre votre traitement, si vous diminuez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage dont l'intensité peut varier de légère à grave ou qui peuvent mettre la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent durer des mois après l'arrêt de LORAZEPAM SUBLINGUAL.

Votre risque de présenter des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, les symptômes peuvent aussi se manifester si vous prenez LORAZEPAM SUBLINGUAL comme on vous l'a prescrit pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de l'affection contre laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou s'il s'agit d'une rechute (réapparition de l'affection).

Avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes de sevrage après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

Parmi les symptômes graves de sevrage, notons :

- sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre (catatonie)
- confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive (*delirium tremens*)
- sentiment de dépression
- sentiment de déconnexion de la réalité (dissociation)
- perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations)
- pensées et comportement hyperactifs (manie)
- croyance en des choses qui ne sont pas réelles (psychose)

- convulsions (crises convulsives), y compris certaines qui ne s'arrêtent pas
- pensées ou gestes suicidaires

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, voir le tableau [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#) (ci-dessous).

Pour réduire vos risques d'éprouver des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter de prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament
- suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité
- avisez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous présentez des symptômes inhabituels après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement

LORAZEPAM SUBLINGUAL avec opioïdes : La prise de LORAZEPAM SUBLINGUAL avec des opioïdes peut causer une somnolence grave et des problèmes respiratoires.

Avisez votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes
- on vous a prescrit un opioïde après le début de votre traitement par LORAZEPAM SUBLINGUAL

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme LORAZEPAM SUBLINGUAL peuvent provoquer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Vous avez donc un plus grand risque de chute, qui peut entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute, surtout si :

- vous prenez d'autres sédatifs
- vous buvez de l'alcool
- vous êtes une personne âgée
- vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou une fragilité

Analyses de sang : LORAZEPAM SUBLINGUAL peut causer des résultats anormaux aux tests sanguins. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

La prise de LORAZEPAM SUBLINGUAL en association avec des opioïdes peut entraîner les effets suivants :

- somnolence grave
- difficulté à respirer
- coma
- décès

Les médicaments et produits suivants peuvent interagir avec LORAZEPAM SUBLINGUAL :

- 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, comme l'halopéridol et la clozapine
- analgésiques narcotiques (médicaments antidouleur, opioïdes) (voir l'encadré [Mises en garde et précautions importantes](#))
- 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, comme la théophylline ou l'aminophylline

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

Comment prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL :

- Prenez toujours LORAZEPAM SUBLINGUAL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Il vous prescrira la dose qui vous convient en fonction de votre affection médicale et de votre réponse à LORAZEPAM SUBLINGUAL.
- Ne modifiez pas votre dose sans en avoir parlé à votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous dira quand cesser de prendre LORAZEPAM SUBLINGUAL. Pour éviter de présenter des symptômes de sevrage, suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité.
- Si on vous a prescrit LORAZEPAM SUBLINGUAL en comprimés :
 - Placez le comprimé sublingual sous la langue.
 - Le comprimé se dissoudra en l'espace d'environ 20 secondes.
 - Pour permettre l'absorption du médicament, n'avalez pas pendant au moins 2 minutes.

Dose habituelle chez l'adulte :

Problèmes d'anxiété : 2 à 3 mg par jour, en doses fractionnées. Maximum : 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 LORAZEPAM SUBLINGUAL. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de LORAZEPAM SUBLINGUAL (ou que la personne dont vous prenez soin a pris une dose trop élevée), 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 oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires possibles de LORAZEPAM SUBLINGUAL?

Les effets secondaires possibles de LORAZEPAM SUBLINGUAL ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- somnolence
- étourdissements
- confusion
- faiblesse et instabilité
- chutes et fractures
- perte de mémoire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Problèmes de comportement : 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.			√
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile.			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Trouble du foie : douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et du blanc 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.		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Surdose : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et tension artérielle basse.			√
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible.			√
Sevrage : Les symptômes graves comprennent les suivants : Catatonie : sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre Delirium tremens : confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive Humeur dépressive Dissociation : sentiment de déconnexion de la réalité Hallucinations : perceptions visuelles ou auditives imaginaires		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>Manie : pensées et comportement hyperactifs</p> <p>Psychose : croyance en des choses qui ne sont pas réelles</p> <p>Convulsions : (crises convulsives, dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables</p> <p>Pensées ou gestes suicidaires</p> <p>Les autres symptômes comprennent les suivants :</p> <p>Crampes abdominales et musculaires, 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.</p>			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

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

Conservation :

Conservez à la température ambiante (15 à 25 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Si vous voulez de plus amples renseignements sur LORAZEPAM SUBLINGUAL :

- 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr>) ou en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité no 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 21 juin 2023