

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

 **pms-LORAZEPAM**

Comprimés de lorazépam

Comprimés à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg, Orale

USP

Anxiolytique – sédatif

PHARMASCIENCE INC.
6111 Ave Royalmount, Suite #100
Montréal, Québec, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation : 272351

Date d'autorisation initiale :
04 AVR 2001

Date de révision :
09 MAI 2023

PMS Version 2
05 JUL 2023

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-05
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1. Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées	2023-05
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2021-12
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2021-12
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2021-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2021-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, 7.1.4 Personnes âgées	2021-12

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DE MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS 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	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9

7.1	Populations particulières	14
7.1.1	Femmes enceintes.....	14
7.1.2	Femmes qui allaitent	14
7.1.3	Enfants	15
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 graves	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	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 MISE AU REBUT	23
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	23
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	25
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	25
15	MICROBIOLOGIE	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	25
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	29
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-LORAZEPAM est indiqué :

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

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et l'expérience acquise auprès des personnes âgées laissent croire que l'innocuité et l'efficacité du médicament varient selon l'âge.

L'utilisation prolongée de pms-LORAZEPAM doit être évitée chez les personnes âgées. Une intensification de la surveillance est recommandée (*voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#); et 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

- pms-LORAZEPAM est contre-indiqué chez les patients souffrant de myasthénie grave ou de glaucome aigu à angle fermé et chez ceux ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines.
- pms-LORAZEPAM 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, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné

L'emploi de benzodiazépines, dont pms-LORAZEPAM, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif et l'emploi détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire pms-LORAZEPAM.
- Tous les patients doivent également faire l'objet d'une surveillance régulière afin de déceler la survenue de ces comportements ou états.
- pms-LORAZEPAM doit être entreposé en lieu sûr de façon à prévenir le vol ou l'emploi détourné.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme pms-LORAZEPAM, peuvent provoquer des symptômes de sevrage sévères ou menaçant le pronostic vital.

Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose pms-LORAZEPAM.

- Mettre fin au traitement par pms-LORAZEPAM 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 pms-LORAZEPAM et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, L'utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il faut toujours prescrire pms-LORAZEPAM à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève durée possible.
- L'arrêt brusque d'un traitement par pms-LORAZEPAM ou la réduction rapide de la dose de ce médicament peuvent occasionner des signes et des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir 3 [ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#); et 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)). Même si le traitement a été de courte durée, il faut éviter d'y mettre fin brusquement et procéder plutôt par réduction graduelle de la posologie sous surveillance étroite. Les

symptômes de retrait (p. ex., insomnie de rebond) peuvent se manifester à la suite de l'arrêt d'un traitement d'aussi peu qu'une semaine aux doses recommandées.

- La diminution de la dose doit être adaptée pour chaque patient. Il faut accorder une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, il y a lieu d'envisager le report de la diminution graduelle de la dose ou de remonter la dose de benzodiazépine au palier précédent avant de procéder à la réduction progressive de la dose.

Les 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 de pms-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 pms-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 pms-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 pms-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.

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 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.

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

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

4.5 Dose omise

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

5 SURDOSAGE

D'après l'expérience acquise après la commercialisation, le surdosage est survenu principalement lors de l'usage du lorazépam en association avec de l'alcool ou d'autres médicaments.

Symptômes : Les symptômes de surdosage léger par des benzodiazépines, y compris le lorazépam, sont notamment la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Les cas de surdosage plus grave peuvent se manifester par les symptômes suivants : ataxie, hypotonie, hypotension, hypnose, coma de stade I à III et, très rarement, décès. La gravité des symptômes peut varier et, à ceux mentionnés plus haut, s'ajoutent dysarthrie, réactions paradoxales, dépression du SNC, dépression respiratoire et dépression cardiovasculaire.

Traitement : Dans le cas d'une surdose orale, si le patient n'a pas vomi spontanément et s'il est encore tout à fait conscient, on peut provoquer le vomissement à l'aide de 20 à 30 mL de sirop d'ipéca (lorsqu'il y a risque d'aspiration, le déclenchement des vomissements n'est pas recommandé).

Effectuer le plus rapidement possible un lavage gastrique puis administrer 50 à 100 g de charbon activé en le laissant dans l'estomac.

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

Appliquer ensuite un traitement de soutien selon les besoins. Surveiller soigneusement les signes vitaux et l'équilibre hydrique. Maintenir la perméabilité des voies respiratoires et assister la respiration au besoin. Si les reins fonctionnent normalement, une diurèse forcée au moyen de liquides et d'électrolytes intraveineux peut accélérer l'élimination des benzodiazépines de l'organisme. Le recours aux diurétiques osmotiques, tel le mannitol, peut aussi être utile comme mesure d'appoint. Dans des situations plus critiques, la dialyse rénale et l'exsanguinotransfusion peuvent être indiquées. Des articles publiés indiquent que la perfusion de 0,5 à 4 mg de physostigmine, à un débit de 1 mg/min, peut faire régresser les symptômes et les signes de surdosage anticholinergique central (confusion, troubles de mémoire, troubles visuels, hallucinations, délire); il faut cependant évaluer les risques liés à l'utilisation de physostigmine (c.-à-d. le déclenchement de crises épileptiques) par rapport à ses avantages cliniques éventuels.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 0,5 mg, à 1 mg et à 2 mg	cellulose microcristalline, lactose, polacriline-potassium et stéarate de magnésium.

0,5 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, à face plate, biseauté et rond, portant le logo « P » d'un côté et l'inscription « 0,5 » de l'autre, contient 0,5 mg de lorazépam. Disponible en flacons de 100, 500 et 1 000 comprimés.

1 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, en forme de capsule, à face plate et biseauté, portant le logo « P », une rainure et « 1 » d'un côté et rien de l'autre, contient 1 mg de lorazépam. Disponible en flacons de 100, 500 et 3 000 comprimés.

2 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, de forme ovale, à face plate et biseauté, portant le logo « P », une rainure et « 2 » d'un côté et rien de l'autre, contient 2 mg de lorazépam. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

L'utilisation concomitante d'opioïdes : L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris pms-LORAZEPAM, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. En raison de ces risques, réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques ne conviennent pas (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 graves](#)).

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 dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si un médecin prend la décision de prescrire pms-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 pms-LORAZEPAM doit être plus faible, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà pms-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 pms-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 de benzodiazépines, y compris pms-LORAZEPAM, peut donner lieu à un emploi abusif, à un emploi détourné, à une dépendance, à une dépendance physique (y compris la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'emploi abusif et l'emploi détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont associées à d'autres substances, comme les opioïdes, l'alcool ou les drogues illicites. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet d'un emploi détourné.

Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement, mais il est également présent en cas d'utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés 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 pms-LORAZEPAM.

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

d'emploi détourné ou abusif. Si un trouble d'utilisation de substance est soupçonné, évaluer le patient et l'adresser à une ressource pour le traitement du trouble, s'il y a lieu.

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

Fonctions mentale et psychique

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

Troubles mentaux et émotionnels : pms-LORAZEPAM 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 pms-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 pms-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 pms-LORAZEPAM doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves d'exploration fonctionnelle hépatique.

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

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

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

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

Grossesse : On ne doit pas administrer pms-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 retrait ont été observés chez les nouveau-nés de mères ayant ingéré des benzodiazépines pendant plusieurs semaines ou plus précédant l'accouchement. On a également noté les symptômes suivants chez les nouveau-nés de mères ayant reçu des benzodiazépines au cours du dernier trimestre de la grossesse ou à l'accouchement : hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, troubles de l'alimentation et altération de la réaction métabolique au stress causé par le froid.

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

Chez les femmes, les taux de lorazépam ou de son glucuronide dans le sang du cordon ombilical indiquent leur passage dans le placenta. pms-LORAZEPAM 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 lorsqu'on administre pms-LORAZEPAM en présence d'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

pms-LORAZEPAM ne doit pas être employé pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

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

7.1.3 Enfants

Emploi chez les enfants : pms-LORAZEPAM ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité de pms-LORAZEPAM n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 18 ans (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Faut de données cliniques suffisantes, l'administration de pms-LORAZEPAM n'est pas recommandée chez des patients âgés de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion pendant un traitement par les benzodiazépines (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ce type de réactions est plus susceptible de survenir chez les enfants et les personnes âgées. Si elles se manifestent, il faut interrompre l'emploi du médicament.

7.1.4 Personnes âgées

Les personnes âgées ou affaiblies et celles souffrant de syndrome cérébral organique sont sujettes à la dépression du SNC même lorsque les benzodiazépines sont prescrites à de faibles doses. Par conséquent, il faut commencer par administrer de très faibles doses et les adapter d'après la réaction du patient, afin d'éviter les risques de sédation excessive ou de troubles neurologiques.

Comme avec tout autre agent de prémédication, une extrême prudence s'impose dans l'administration de pms-LORAZEPAM aux personnes âgées ou très malades, ainsi qu'à celles ayant un faible volume résiduel pulmonaire, à cause du risque d'apnée ou d'arrêt cardiaque.

Des essais cliniques ont montré que la sédation causée par une injection intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et plus prolongée chez les personnes de 50 ans ou plus. Chez les personnes âgées ou affaiblies, il faut réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance du patient.

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent.

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

Organisme entier

Cedème 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 ou lymphatique

Agranulocytose, pancytopenie, thrombocytopenie.

Système nerveux et organes des sens (les effets des benzodiazépines sur le SNC dépendent de la dose, et la dépression du SNC est d'autant plus sévère que les doses sont élevées)

Amnésie antérograde, somnolence, fatigue, sédation, ataxie, confusion, dépression, émergence de la dépression, étourdissements, modification de la libido, impuissance, réduction de l'orgasme, symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertige, troubles visuels (dont diplopie et vision trouble), dysarthrie ou troubles de l'élocution, céphalées, convulsions, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, idées suicidaires ou tentative de suicide, problèmes d'attention ou difficultés de concentration, troubles de l'équilibre, réactions paradoxales (y compris anxiété, agitation, excitation, hostilité, agression, rage, troubles du sommeil ou insomnie, stimulation sexuelle, hallucinations), agitation psychomotrice, 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 d'autant plus sévère que les doses sont élevées), aggravation de la maladie pulmonaire obstructive, troubles des oreilles, du nez et de la gorge.

Peau

Réactions cutanées allergiques, alopecie.

Il existe des preuves d'un développement de la tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines.

On sait que l'administration des benzodiazépines peut s'accompagner d'une manifestation d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité et l'excitabilité. Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. En présence de ce type de

réactions, il faut interrompre l'administration du médicament. Les troubles suivants ont aussi été associés à l'emploi de benzodiazépines : hypotension, confusion mentale, difficultés d'élocution, excès de sédation et anomalies dans les épreuves fonctionnelles rénales et hépatiques ainsi que dans l'hématocrite.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Lésions, intoxications et complications liées à une intervention

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

Dépendance/sevrage

L'apparition d'une dépendance physique et d'un syndrome de sevrage à la fin du traitement par des benzodiazépines telles que pms-LORAZEPAM a été observée. Des symptômes sévères et menaçant le pronostic vital ont été signalés ([voir 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépendance et emploi abusif ou détourné; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de pms-LORAZEPAM 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 SUR LES 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 pms-LORAZEPAM, produisent des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées avec d'autres agents dépresseurs du SNC comme les barbituriques, les antipsychotiques, les hypnotiques et sédatifs, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les

analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les anticonvulsivants, les anesthésiques et l'alcool.

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.

pms-LORAZEPAM produit aussi un effet déprimeur sur le SNC lorsqu'il est administré avec de l'alcool éthylique, des phénothiazines, des barbituriques, des inhibiteurs de la 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 se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Opiïdes : En raison d'effets déprimeurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris pms-LORAZEPAM, et d'opiïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (*voir* 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opiïdes et de benzodiazépines](#)).

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

L'administration concomitante du lorazépam et du valproate peut augmenter les concentrations plasmatiques et diminuer la clairance du lorazépam. Il faut réduire la posologie du lorazépam d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du valproate.

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

pms-LORAZEPAM est une benzodiazépine active qui exerce une action dépressive sur le système nerveux central (SNC). Il possède des propriétés anxiolytiques et sédatives utiles pour le soulagement symptomatique de l'anxiété pathologique des patients souffrant de troubles anxieux entraînant une incapacité fonctionnelle considérable. Cependant, pms-LORAZEPAM 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.

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 chocs électriques dans le test du conflit, une augmentation des réactions inappropriées dans un test de discrimination et une diminution du conditionnement suppressif lorsque le lorazépam était administré avant le test de peur conditionnée, alors qu'il augmentait lorsque le lorazépam était administré avant de repasser le test. Ces effets ont été observés à des doses de 0,05 à 20 mg/kg administrées par voie i.p. Dans certains de ces tests,

on a aussi utilisé du diazépam et obtenu des résultats similaires avec environ 2 à 5 fois la dose de lorazépam.

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

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

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

Chez les souris, le lorazépam a empêché les convulsions provoquées par le pentétrazol à de faibles doses (DE50, 0,07 mg/kg par voie orale), tandis que des doses beaucoup plus fortes (0,5 à 5,0 mg/kg par voie orale) ont été nécessaires pour élever le seuil de convulsion provoquée par électrochocs. Le lorazépam administré par voie orale, intrapéritonéale 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 DE50 du lorazépam et du clonazépam pour neutraliser les convulsions était inférieure à 1 mg/kg lorsque

ces médicaments étaient administrés par voie intraveineuse ou orale une minute seulement avant la provocation par le pentétrazol.

Des observations faites sur des singes ont clairement mis en évidence l'action sédatrice du lorazépam. Des doses relativement élevées de lorazépam ont d'abord provoqué une brève dépression suivie de longues périodes de sédation évidente. À la suite de l'administration du lorazépam, le comportement des chats et des souris a corroboré ces résultats. Chez les souris, le lorazépam s'est révélé être un sédatif plus puissant que le diazépam ou le flurazépam. Le pouvoir anxiolytique du lorazépam a été confirmé par sa capacité d'empêcher la bagarre

provoquée par choc appliqué aux pattes des souris, ainsi que par les réactions des rats et des singes-écureuils dans une série de tests du conflit considérés comme étant des prédicteurs particuliers de l'action anxiolytique.

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

Des doses de 5 à 50 mg/kg IV ont causé, chez les singes rhésus, une ataxie et une dépression évidente du SNC durant plus de cinq heures à la dose la plus élevée. La suppression du réflexe linguomandibulaire a été démontrée chez des chats anesthésiés, ce qui semble indiquer un effet myorelaxant central du lorazépam chez ces espèces. Cependant, de plus fortes doses que celles du diazépam ont été nécessaires pour produire une inhibition réflexe significative.

En utilisant la suppression des réflexes linguomandibulaires chez les chats pour mesurer la myorelaxation d'origine centrale, on a démontré que des doses intraveineuses de 0,25 à 2 mg/kg de lorazépam étaient actives de façon proportionnelle à la dose, et le fait que le réflexe rotulien n'ait pas été supprimé indique un effet préférentiel sur les voies polysynaptiques.

Des études sur l'appareil circulatoire d'animaux anesthésiés ont démontré que le lorazépam, administré à une dose de 0,1 mg/kg par injection intrapéritonéale, a peu d'effet sur la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. Une deuxième injection de 0,9 mg/kg une heure plus tard a causé une dépression des paramètres cardiovasculaires de chats et de chiens anesthésiés. Des doses supérieures à 0,9 mg/kg ont entraîné une baisse moyenne d'environ 40 % de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Les électrocardiogrammes pris vers la fin de l'étude d'une durée de 33 à 34 jours durant lesquels des chiens beagle recevaient des injections intramusculaires de lorazépam n'ont indiqué que des hausses légères de la fréquence cardiaque chez les témoins recevant le véhicule comme chez les animaux traités par le médicament.

10.3 Pharmacocinétique

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

Absorption

Le lorazépam est rapidement absorbé après l'administration orale, les concentrations plasmatiques moyennes maximales du lorazépam à l'état libre étant atteintes après 2 heures (entre 1 et 6 heures). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en quelques minutes après l'administration intraveineuse, alors qu'il faut attendre de 60 à 90 minutes après l'administration intramusculaire et 60 minutes après l'administration sublinguale. Par voie intramusculaire, la demi-vie d'absorption du lorazépam varie de 12 à 19 minutes, alors que, par

voie orale, il faut attendre de 15 à 17 minutes de plus. La biodisponibilité s'est révélée identique par toutes les voies d'administration.

Le lorazépam se transforme rapidement en un glucuronide n'ayant pas d'activité psychopharmacologique démontrable et il est excrété principalement dans l'urine. De très

faibles quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées de l'urine et du plasma.

Distribution

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

Métabolisme

On a effectué des études sur le métabolisme des souris, des rats, des chats, des chiens et des porcs miniatures en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la biotransformation du lorazépam. On a utilisé du médicament marqué au 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 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 stable dans le sang entier et le plasma des rats ont été atteintes entre une demi-heure et une heure après l'administration du médicament par voie orale, et ces concentrations ont diminué jusqu'à de faibles taux en l'espace de 24 heures. Chez les chiens et les porcs miniatures, les concentrations de lorazépam administré par voie orale ont atteint leur maximum puis ont diminué rapidement, mais elles consistaient principalement en lorazépam glucuroconjugué. Ces faits concordaient avec l'élimination rapide observée chez les chiens ayant reçu du lorazépam par voie intraveineuse; dans ce cas, on n'a décelé aucun médicament libre dans le plasma six heures plus tard, et la demi-vie a été estimée à 1,6 heure. Les reins constituent la principale voie d'excrétion du lorazépam chez le chien et le porc miniature. L'excrétion biliaire a été démontrée chez le rat.

Les différences d'espèces dans les modes d'excrétion urinaire ont été soumises à une analyse qualitative chez la souris, le rat, le chat, le chien et le porc miniature. Le principal produit d'excrétion urinaire était le lorazépam glycuconjugué. Chez les chiens, le mode de biotransformation du lorazépam a semblé être indépendant de la dose; chez les rats, il a

semblé dépendant de la dose et a produit des quantités importantes de plusieurs métabolites au lieu de la prédominance de glucuroconjugué constatée dans d'autres espèces, dont l'être humain. Aucune différence n'a été observée entre les sexes dans les modes d'excrétion urinaire des espèces étudiées. Le pic d'excrétion urinaire a été observé après 2 à 6 heures, et la récupération totale du médicament dans l'urine et les matières fécales en l'espace de 48 heures a atteint 100 % chez certaines espèces.

Populations particulières et états pathologiques

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

pms-LORAZEPAM doit être conservé entre 15 °C et 30 °C, et protégé de la lumière.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

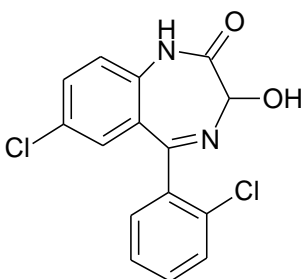
Substance pharmaceutique

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 : $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$, 321,16 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Le lorazépam est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est insoluble dans l'eau; faiblement soluble dans l'alcool; peu soluble dans le chloroforme.

Point de fusion : 166-168 °C

Valeur pK : pK₁ : 13 pK₂ : 11,5

14 ÉTUDES CLINIQUES

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparant deux différentes formulations de lorazépam a été réalisée. Les données de pharmacocinétique et de biodisponibilité du pms-LORAZEPAM ont été mesurées chez des volontaires à l'état de jeûne après qu'une dose unique de 4 mg (2 comprimés x 2 mg) de pms-LORAZEPAM soit administrée. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

Lorazépam (2 comprimés x 2 mg) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	611,66 637,69 (31,1)	577,73 601,05 (29,9)	106	102 – 110
ASC _{0-72 h} (ng.h/mL)	657,18 686,43 (31,7)	620,08 645,16 (30,0)	106	102 – 110
C _{MAX} (ng.h/mL)	35,26 35,57 (13,3)	32,52 32,80 (13,7)	108	---
T _{MAX} [§] (h)	1,80 (44,8)	2,40 (48,7)	---	---
T _{1/2} [¶] (h)	14,84 (22,2)	14,09 (25,0)	---	---

* Comprimé de pms-LORAZEPAM à 2 mg (Pharmascience inc.)

[†] Comprimé d'ATIVAN^{MD} à 2 mg (Wyeth-Ayerst Canada Inc), a été acheté au Canada.

[§] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

[¶] Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë : Oral : 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.

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

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

Chez des chiens beagle, la DL₅₀ approximative pour le lorazépam intraveineux a été de 50 mg/kg (équivalant 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 (équivalant 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 : Oral : Dans un certain nombre d'études portant sur des périodes de 4 à 82 semaines, on a administré du lorazépam dans l'alimentation de rats à des doses variant de 14,5 à 400 mg/kg par jour. Dans les études à long terme, on a observé une diminution de la consommation alimentaire et une prise de poids corporel avec l'emploi des plus fortes doses, tandis qu'avec des doses plus faibles le gain pondéral a eu tendance à augmenter par rapport aux témoins. Une sédation et une ataxie transitoires reliées à la dose sont aussi survenues, ainsi que des convulsions, en particulier après le sevrage du médicament. La seule anomalie pathologique constatée à l'examen macroscopique a été une dilatation de l'œsophage observée chez un certain nombre d'animaux à des posologies différentes. Cette anomalie est aussi survenue avec l'emploi du diazépam et on n'en connaît pas encore la signification.

Une augmentation pondérale du foie, des reins, de la thyroïde, des glandes surrénales et des testicules, de même qu'une hypertrophie centrolobulaire du foie, une dégénérescence albumineuse et une perte glycogénique ont été observées chez les animaux traités par le médicament. Aux plus fortes doses, des changements dans le noyau des hépatocytes hypertrophiés sont également survenus. Dans une étude, les follicules colloïdaux de la thyroïde étaient tapissés de grandes cellules et augmentaient proportionnellement à la dose. Les effets sur le bilan biochimique du sang comprenaient des augmentations des protéines plasmatiques et des taux de cholestérol et une diminution des phosphatases alcalines sériques. Ces

changements ont été observés la plupart du temps aux doses les plus élevées et ils étaient plus marqués chez les femelles. Trois études par voie orale ont été menées chez des chiens durant des périodes variant de 6 à 52 semaines à des doses allant jusqu'à 480 mg/kg par jour. Aux premiers stades des études, les vomissements ont été fréquents. La plupart des chiens traités par le médicament ont manifesté les signes suivants : sédation, ataxie, tremblements, agitation, excitation, appréhension, salivation, essoufflement, vocalisation, faiblesse musculaire et dépression.

Parmi ces signes, seule la sédation a persisté. Une polydipsie a aussi été observée. Il y a eu des augmentations pondérales de la rate, du foie et des testicules et, à la plus forte dose, les taux de phosphatases alcalines sériques et l'hématocrite étaient élevés. Une augmentation des plaquettes et du cholestérol a aussi été observée dans l'étude à long terme.

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

La plupart des animaux ont été, jusqu'à un certain point, calmés par le sédatif et même ataxiques aux fortes doses. Dans les deux études, il y a eu des différences statistiquement significatives dans les valeurs hématologiques entre les animaux traités et les témoins, mais ces valeurs restaient dans les limites normales. À l'exception peut-être des diminutions de la glycémie dans la deuxième étude, toutes les différences biochimiques dans le sérum étaient 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, d'ALAT et d'ASAT, ces différences étaient minimes et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés d'ASAT ont été imputés à l'inflammation aux points d'injection. Bien que certains changements aient semblé indiquer une atteinte hépatique, aucune modification histologique de cet organe n'a été découverte. Des réactions inflammatoires marquées aux points d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par son véhicule. Une hématoïose splénique est survenue à divers degrés parmi les animaux traités et les témoins. On a découvert une hypercellularité de la moelle osseuse chez quatre chiens traités par le lorazépam et deux animaux témoins ayant reçu le véhicule. Cet effet provenait probablement du stress au point d'injection et de la perte sanguine.

Des études sur les interactions médicamenteuses ont été effectuées en prévision de l'utilisation du lorazépam en concomitance avec d'autres agents thérapeutiques dans diverses situations cliniques. Le lorazépam a été sans effet sur la DL50 de morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL50 orale du lorazépam chez les souris, l'effet dépresseur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques et sédatifs, le lorazépam administré par voie orale à des souris a réduit la quantité de thiopental IV nécessaire pour atteindre l'hypnose et l'arrêt respiratoire.

Des doses orales de lorazépam administrées tous les jours durant 59 jours à des chiens beagle n'ont pas modifié l'action anticoagulante de la bishydroxycoumarine. Chez des chats décérébrés, les doses intraveineuses de diazépam ou de lorazépam n'ont changé ni l'intensité ni la durée de l'action de blocage neuromusculaire squelettique de la gallamine et du suxaméthonium.

Chez des singes rhésus, on a évalué par plusieurs voies d'administration le pouvoir du lorazépam (10 mg/kg), du diazépam (5 mg/kg) et du chlordiazépoxyde (20 mg/kg) d'entraîner une pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlordiazépoxyde et le diazépam, le lorazépam a supprimé les signes de sevrage du barbital. Dans des études de toxicité à long terme, on a observé des convulsions avec l'emploi de doses élevées, particulièrement à la suite du sevrage de lorazépam.

Le pouvoir d'irritation du lorazépam injectable a été comparé à celui du diazépam chez des souris et des lapins. Bien que les degrés d'irritation produits par l'une et l'autre substance aient varié selon les voies d'administration, les véhicules expérimentaux ont semblé être la principale cause d'irritation. Le pouvoir hémolytique du lorazépam dans un véhicule expérimental a varié

de léger à modéré dans le sang des lapins et de faible à léger dans le sang humain et le sang de chien.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Oral : On a effectué un certain nombre d'études portant sur divers stades du cycle de reproduction de rats, de lapins et de souris. Le lorazépam a été administré par voie orale à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg par jour. Les effets observés dans les groupes traités par le médicament chez les trois espèces comprenaient une diminution du gain pondéral maternel, une augmentation des résorptions, une perte complète de la portée plus fréquente, une diminution de la taille de la portée, une augmentation du nombre de mort-nés, une augmentation de la mortalité néonatale et une diminution du poids corporel des fœtus. Dans les expériences faites sur le lapin et la souris, des malformations mineures ou importantes ont été observées, notamment les suivantes : fissure palatine, rotation anormale d'un membre postérieur, 13^e côtes additionnelles, laparoschisis et anomalie crânienne importante. Certaines de ces malformations étaient qualitativement similaires et/ou reliées à la dose, et peut-être provoquées par le médicament.

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

Injectable : Le lorazépam administré par voie intraveineuse a fait l'objet d'étude chez les rats et les lapins pour en déterminer les répercussions éventuelles sur la reproduction et le développement des foetus. 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 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

ATIVAN^{MD}, comprimés de 0,5 mg, 1 mg et 2 mg, numéro de contrôle de la présentation 267182, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. 28 décembre 2022.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

pms-LORAZEPAM

Comprimés de lorazépam

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

Mises en garde et précautions importantes

Dépendance et emploi abusif ou détourné :

Même si vous prenez pms-LORAZEPAM exactement comme on vous l'a indiqué, vous courez un risque d'emploi abusif ou détourné, de dépendance, de dépendance physique et de manifestation de sevrage. L'emploi abusif ou détourné peuvent se solder par une surdose ou la mort, surtout si vous prenez pms-LORAZEPAM est pris avec :

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

Votre professionnel de la santé doit :

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

Conservez pms-LORAZEPAM en lieu sûr, pour éviter tout vol ou emploi détourné.

Sevrage :

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

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

Utilisation de pms-LORAZEPAM avec des opioïdes :

La prise de pms-LORAZEPAM avec des médicaments opioïdes peut causer :

- de la somnolence sévère
- une diminution de la vigilance
- des problèmes respiratoires
- le coma
- le décès

Pourquoi utilise-t-on pms-LORAZEPAM?

pms-LORAZEPAM est utilisé chez les adultes :

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

pms-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 professionnel de la santé avant d'entreprendre le traitement par pms-LORAZEPAM. pms-LORAZEPAM pourrait ne pas être efficace pour vous, et vous pourriez être plus sensible à ses effets indésirables.

Comment pms-LORAZEPAM agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de pms-LORAZEPAM?

Ingrédient médicinal : lorazépam.

Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, lactose, polacriline-potassium et stéarate de magnésium.

pms-LORAZEPAM se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas pms-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 pms-LORAZEPAM (consultez la section « Quels sont les ingrédients de pms-LORAZEPAM? »);
- souffrez 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).

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

- si vous avez déjà eu un problème lié à :
 - la consommation de substances, y compris de médicaments prescrits, de drogues illégales ou
 - la consommation d'alcool;
 - si vous avez déjà fait des crises d'épilepsie ou eu des convulsions (tremblements violents et involontaires avec ou sans perte de connaissance);
 - si vous avez une maladie pulmonaire ou un trouble respiratoire (tels qu'une maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] ou un syndrome d'apnée du sommeil);
 - si vous avez des antécédents de dépression, de tentative de suicide ou d'un problème de santé mentale appelé « psychose »;
 - si vous avez des problèmes de foie;
 - si vous avez des problèmes de rein;
 - si vous avez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares suivantes :
 - intolérance au galactose,
 - déficit en lactase de Lapp,
 - malabsorption du glucose-galactose.
- Le lactose fait partie des ingrédients non médicinaux de pms-LORAZEPAM.

Autres mises en garde

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines : pms-LORAZEPAM peut diminuer la vigilance. Ne conduisez PAS de véhicules et n'utilisez pas de machines pendant votre traitement par pms-LORAZEPAM.

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

Dépendance, emploi abusif ou détourné : pms-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 [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 pms-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 pms-LORAZEPAM, discutez-en immédiatement avec votre professionnel de la santé.

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

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

Sevrage : Le fait d'arrêter brusquement le traitement par pms-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 à sévère ou même potentiellement mortels. Certains des symptômes de sevrage peuvent durer des mois après la fin du traitement par pms-LORAZEPAM.

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

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

Les symptômes sévères de sevrage comprennent :

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

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

Pour réduire le risque de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez avec votre professionnel de la santé avant de réduire la dose de pms-LORAZEPAM, d'arrêter votre traitement ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger;
- avertissez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir mis fin à votre traitement ou changé de médicament.

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

Avertissez votre professionnel de la santé si :

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

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

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

Analyses de laboratoire : pms-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.

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

Interactions médicamenteuses graves

La prise de pms-LORAZEPAM avec des médicaments opioïdes peut causer :

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

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

- médicaments utilisés pour traiter l'anxiété et l'insomnie

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

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

Comment pms-LORAZEPAM s'administre-t-il?

- Prenez toujours pms-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 pms-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 ATIVAN. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger, pour éviter les symptômes de sevrage.

Dose habituelle chez les adultes

Problèmes d'anxiété : De 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 pms-LORAZEPAM. Votre professionnel de la santé pourrait vous prescrire une dose plus faible.

Surdose

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

Dose omise

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-LORAZEPAM?

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

Effets secondaires possibles :

- somnolence
- étourdissements
- confusion
- faiblesse et manque d'équilibre
- chutes et fractures
- perte de mémoire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU 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 sévère : rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons; enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux, nausées, vomissements			✓
Myasthénie grave : faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Trouble du foie : douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée		✓	
RARE			
Dépression : difficulté à dormir, gain ou perte de poids; sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir; isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales), baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Surdose : somnolence extrême, confusion, difficultés d'élocution, lenteur des réflexes, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination, mouvements involontaires des yeux, baisse de la pression sanguine			✓
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Sevrage : Symptômes sévères possibles : Catatonie : impression de ne pas pouvoir bouger ni réagir Delirium tremens : confusion sévère, frissons, battements de cœur irréguliers et transpiration abondante Humeur dépressive Dissociation : impression d'être déconnecté de la réalité Hallucinations : fait de voir ou d'entendre des choses ou des sons qui ne sont pas là Manie : hyperactivité du comportement et des pensées Psychose : fait de croire à des choses		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>qui ne sont pas vraies</p> <p>Convulsions (crises d'épilepsie dont certaines ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes) : perte de connaissance avec tremblements involontaires</p> <p>Pensées ou comportements suicidaires</p> <p>Autres symptômes possibles :</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>			

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer 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-produits-sante/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 une température ambiante stable (entre 15 °C et 30 °C), protéger de la lumière.
Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur pms-LORAZEPAM :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au : 1-888-550-6060.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmascience inc.

Dernière révision : 9 mai 2023