

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **LORAZÉPAM INJECTABLE USP**

(lorazépam)

Solution stérile

4 mg/mL

Anxiolytique – Sédatif

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

Date de révision :  
22 août 2019

Numéro de contrôle : 230606

## Table des matières

ACTION .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE.....	5
PRÉCAUTIONS .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
EFFETS INDÉSIRABLES .....	11
SURDOSAGE.....	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	14
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
STABILITÉ ET CONSERVATION .....	16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	21
RÉFÉRENCES .....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....	29



## LORAZÉPAM INJECTABLE USP

(lorazépam)

Solution stérile

4 mg/mL

### CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique – Sédatif

### ACTION

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

**L'utilisation concomitante de Lorazépam injectable USP et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès (*voir MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines*).**

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

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 des patients atteints de troubles anxieux entraînant une incapacité fonctionnelle considérable. Cependant, Lorazépam injectable USP n'est pas indiqué dans le traitement de l'anxiété réactionnelle.

Le lorazépam possède également une action anticonvulsivante.

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 les urines. De très faibles quantités d'autres métabolites et de leurs conjugués ont été isolées des urines et du plasma.

La demi-vie plasmatique du lorazépam est de 12 à 15 heures, celle du glucuronide étant de 16 à 20 heures. Le médicament est excrété en majeure partie (88 %) dans les urines, dont 75 % sous forme de glucuronide. Aux concentrations pertinentes en clinique, environ 85 % du lorazépam se lie aux protéines plasmatiques.

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.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Lorazépam injectable USP est utilisé pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété excessive chez les patients atteints de névrose d'angoisse.

Il est aussi utile 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.

Lorazépam injectable USP est utile comme anticonvulsivant initial pour maîtriser l'état de mal épileptique.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Lorazépam injectable USP (lorazépam) est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave ou de glaucome aigu à angle fermé et chez ceux ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines.

Lorazépam injectable USP est également contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité confirmée aux benzodiazépines ou au véhicule (polyéthylèneglycol, propylèneglycol et alcool benzylique).

Lorazépam injectable USP ne doit pas être injecté par voie intra-artérielle, et des précautions sont nécessaires pour empêcher son épanchement dans les tissus adjacents à une artère, ce qui risquerait de produire un artériospasme et une gangrène consécutive pouvant nécessiter une amputation.

## MISES EN GARDE

**Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères ont été signalées avec l'emploi de benzodiazépines. On a signalé des cas d'œdème de Quincke touchant 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 atteignant la langue, la glotte ou le 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.**

L'utilisation de Lorazépam injectable USP n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques. Faute de données cliniques suffisantes, l'administration de Lorazépam injectable USP n'est pas recommandée chez des patients âgés de moins de 18 ans (*voir PRÉCAUTIONS*). Comme Lorazépam injectable USP a un effet dépresseur sur le SNC, il faut prévenir les patients traités par ce médicament de ne pas prendre simultanément d'autres médicaments dépresseurs du SNC. Les patients doivent aussi s'abstenir de consommer de l'alcool pendant la durée du traitement par Lorazépam injectable USP à cause des risques de potentialisation.

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

**AVANT SON ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE, DILUER LORAZÉPAM INJECTABLE USP AVEC UNE QUANTITÉ ÉGALE D'UN DILUANT COMPATIBLE (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*). ADMINISTRER L'INJECTION INTRAVEINEUSE LENTEMENT EN ASPIRANT PLUSIEURS FOIS. PRENDRE SOIN D'ÉVITER TOUTE INJECTION INTRA-ARTÉRIELLE ET TOUT ÉPANCHEMENT PÉRIVASCULAIRE. UNE OBSTRUCTION PARTIELLE DES VOIES RESPIRATOIRES PEUT SURVENIR CHEZ LES PATIENTS EN ÉTAT DE SÉDATION PROFONDE. LORAZÉPAM INJECTABLE USP ADMINISTRÉ SEUL, PAR VOIE INTRAVEINEUSE, À UNE DOSE SUPÉRIEURE À LA DOSE RECOMMANDÉE, OU À LA DOSE RECOMMANDÉE, MAIS EN MÊME TEMPS QUE D'AUTRES MÉDICAMENTS EMPLOYÉS PENDANT L'ANESTHÉSIE, PEUT PRODUIRE UNE SÉDATION PROFONDE. IL FAUT, PAR CONSÉQUENT, DISPOSER DES APPAREILS NÉCESSAIRES POUR MAINTENIR LA PERMÉABILITÉ DES VOIES RESPIRATOIRES ET ASSISTER LA RESPIRATION ET LA VENTILATION.**

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

Des essais cliniques ont montré que la sédation causée par une injection intraveineuse de lorazépam pourrait être plus profonde et plus prolongée chez les personnes de 50 ans ou plus. Une dose initiale de 2 mg est habituellement suffisante, à moins qu'on ne souhaite un degré plus élevé d'amnésie.

Il n'existe actuellement pas de preuve étayant l'utilisation du lorazépam en présence de coma, de choc ou d'intoxication aiguë à l'alcool. Lorsque Lorazépam injectable USP est administré à des patients atteints de maladie hépatique ou rénale légère ou modérée, la dose efficace la plus faible est à envisager, car l'effet médicamenteux peut être prolongé.

Comme pour d'autres médicaments agissant de manière semblable sur le SNC, les patients traités par Lorazépam injectable USP 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.

L'association de scopolamine et de Lorazépam injectable USP n'est pas recommandée, l'effet combiné des deux substances pouvant augmenter la fréquence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

L'administration de Lorazépam injectable USP aux patients en état de mal épileptique exige une grande prudence, surtout lorsque les patients sont gravement malades ou prennent d'autres médicaments déprimeurs du SNC. La possibilité d'un arrêt respiratoire ou d'une obstruction partielle des voies respiratoires est à envisager. Il faut disposer d'appareils de réanimation adéquats.

L'administration de benzodiazépines, y compris Lorazépam injectable USP, peut entraîner une dépression respiratoire susceptible d'être fatale.

#### **Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines :**

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris Lorazépam injectable USP, et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et le décès. Compte tenu de ces risques, il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates.

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

S'il est décidé de prescrire Lorazépam injectable USP 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 Lorazépam injectable USP doit être plus faible que la dose indiquée en l'absence d'un opioïde, et doit être augmentée selon la réponse clinique. Si l'administration d'un analgésique opioïde est amorcée chez un patient qui prend déjà Lorazépam injectable USP, la dose initiale de l'analgésique opioïde doit être plus

faible et doit être augmentée selon la réponse clinique. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Il faut aviser les patients et les soignants du risque de dépression respiratoire et de sédation lié à l'utilisation de Lorazépam injectable USP 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.

**Grossesse :** On ne doit pas administrer Lorazépam injectable USP pendant la grossesse. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer qu'il existe un risque accru de malformations congénitales associées à l'utilisation des benzodiazépines au cours de la grossesse (*voir TOXICOLOGIE*).

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

Étant donné que Lorazépam injectable USP est aussi un dérivé de la benzodiazépine, son administration est rarement justifiée chez la femme apte à procréer. Toutefois, si le médicament est prescrit à une femme susceptible de concevoir, il faut l'aviser de communiquer 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 décelés dans le sang du cordon ombilical indiquent le passage du lorazépam ou de son glucuronide dans le placenta. Lorazépam injectable USP ne doit pas être employé pendant la grossesse. On ne dispose pas de données suffisantes concernant l'innocuité du lorazépam administré par voie parentérale en obstétrique, y compris dans les cas de césariennes. Un tel usage n'est donc pas recommandé.

**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.

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

## PRÉCAUTIONS

Faute de données cliniques suffisantes, l'administration de Lorazépam injectable USP n'est pas recommandée chez les patients de moins de 18 ans.

**Enfants :** Les enfants peuvent être hypersensibles à l'alcool benzylique, au polyéthylèneglycol et au propylèneglycol qui entrent dans la composition de Lorazépam injectable USP (*voir CONTRE-INDICATIONS*). Le « syndrome du halètement » (en anglais, *gaspings syndrome*), qui se caractérise par une dépression du SNC, une acidose métabolique, une respiration haletante et des taux élevés d'alcool benzylique et de ses métabolites dans le sang et les urines, a été associé, chez les nouveau-nés, à l'administration de solutions intraveineuses contenant de l'alcool benzylique à titre d'agent de conservation (*voir MISES EN GARDE*). D'autres symptômes possibles sont : détérioration neurologique graduelle, convulsions, hémorragie intracrânienne, anomalies hématologiques, rupture d'épiderme, insuffisance hépatique et rénale, hypotension, bradycardie et collapsus cardiovasculaire. Des effets toxiques sur le SNC ont aussi été associés au propylèneglycol, notamment : convulsions, hémorragie intraventriculaire, insensibilité, tachypnée, tachycardie et diaphorèse. Bien que les doses thérapeutiques de Lorazépam injectable USP ne contiennent que de très petites quantités de ces substances, les nourrissons prématurés ou de faible poids à la naissance ainsi que les enfants qui reçoivent de fortes doses peuvent être plus sujets à leurs effets indésirables.

De rares cas d'effets toxiques du propylèneglycol (tels qu'acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et du polyéthylèneglycol (tels que nécrose tubulaire aiguë) ont été signalés pendant l'administration de lorazépam injectable à des doses supérieures aux doses recommandées. Les symptômes pourraient être plus susceptibles d'apparaître dans les cas d'insuffisance rénale.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Lorazépam injectable USP en présence d'une altération de la fonction respiratoire (p. ex., maladie pulmonaire obstructive chronique, syndrome d'apnée du sommeil).

Une dépression préexistante peut émerger ou s'aggraver pendant un traitement par des 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.

Des réactions paradoxales ont été signalées à l'occasion pendant un traitement par des benzodiazépines (*voir 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.

**Personnes âgées :** Les personnes âgées ou affaiblies et celles qui présentent un 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.



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.

Une extrême prudence s'impose dans l'administration de Lorazépam injectable USP aux personnes âgées ou très malades et à celles ayant un faible volume pulmonaire résiduel, car il existe un risque d'hypoventilation ou d'arrêt cardiaque hypoxique. On doit disposer d'appareils de réanimation et d'assistance ventilatoire.

**Risque de dépendance :** Ne pas administrer Lorazépam injectable USP aux personnes portées à faire une consommation abusive de médicaments. Lorazépam injectable USP peut faire l'objet d'un usage abusif, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments.

Administrer Lorazépam injectable USP avec prudence aux patients enclins à la dépendance psychologique. Quand il est utilisé à fortes doses, on recommande d'interrompre son administration en diminuant graduellement la posologie.

L'emploi de benzodiazépines, y compris Lorazépam injectable USP, peut entraîner une dépendance physique et psychologique. Le risque de dépendance augmente avec l'intensité de la dose et la durée du traitement et s'accroît encore plus chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et chez ceux qui manifestent des troubles de personnalité importants. Le pouvoir de dépendance est moindre lors d'un traitement de brève durée à la dose appropriée. En général, on ne doit prescrire des benzodiazépines que pendant de brèves périodes (p. ex., 2 à 4 semaines). L'emploi prolongé continu de Lorazépam injectable USP n'est pas recommandé.

Bien qu'il n'existe à ce sujet aucune donnée clinique se rapportant au lorazépam injectable, les médecins doivent savoir que l'administration de doses répétées pendant une période prolongée peut entraîner une dépendance physique et psychologique réduite.

**Troubles mentaux et émotionnels :** Lorazépam injectable USP 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, Lorazépam injectable USP ne doit pas être administré à des patients dont l'anxiété n'a pas un caractère pathologique. Ces médicaments ne sont pas efficaces non plus chez les patients atteints de troubles du caractère et de la personnalité ou de névrose obsessionnelle-compulsive.

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

**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 Lorazépam injectable USP est prescrit à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée; il faut alors prendre soin d'adapter

graduellement la posologie. Les patients devant suivre un traitement prolongé par Lorazépam injectable USP doivent faire périodiquement l'objet d'hémogrammes et d'épreuves de la fonction hépatique.

Lorsque Lorazépam injectable USP est utilisé chez des patients présentant une maladie hépatique ou rénale légère ou 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 de Lorazépam injectable USP peut aggraver l'encéphalopathie hépatique; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre Lorazépam injectable USP en présence d'insuffisance ou d'encéphalopathie hépatiques sévères.

**État de mal épileptique :** Bien qu'il ait été démontré que le lorazépam maîtrise rapidement l'état de mal épileptique, il n'est pas recommandé pour le traitement d'entretien de l'épilepsie. Une fois l'état de mal enrayé, on doit administrer des agents destinés à prévenir d'autres crises. Dans le traitement de l'état de mal épileptique attribuable à des troubles métaboliques réversibles aigus (hypoglycémie, hypocalcémie, hyponatrémie, etc.), il faut immédiatement corriger l'anomalie en question.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

### Opiïdes

En raison d'effets déprimeurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris Lorazépam injectable USP, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de décès. Il faut réserver l'emploi concomitant de ces médicaments aux patients chez qui les autres options thérapeutiques s'avèrent inadéquates et administrer les plus petites doses possible des deux médicaments durant la période la plus courte possible. Il faut également surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (*voir MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines*).

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

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

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

L'administration concomitante de Lorazépam injectable USP 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 de Lorazépam injectable USP d'environ 50 % lors de son administration conjointe avec du probénécide.

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

Le lorazépam injectable, comme toute benzodiazépine administrée par injection, 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.

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

La somnolence est l'effet indésirable signalé le plus souvent.  
Les effets indésirables suivants ont été signalés :

### **Organisme entier**

Œdème de Quincke, asthénie, faiblesse musculaire, réactions anaphylactiques, changement de poids, 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.

## **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, et 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 de 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.

Avec le lorazépam injectable, les effets indésirables les plus fréquemment constatés sont une prolongation des effets déprimeurs sur le SNC. La somnolence excessive est le principal effet secondaire; les fréquences rapportées dépendaient de la posologie, de la voie d'administration, de l'emploi concomitant d'autres déprimeurs du SNC et des attentes des chercheurs concernant le degré et la durée de sédation.

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

Des cas de dépression respiratoire et d'obstruction partielle des voies respiratoires sont survenus après l'administration de lorazépam injectable. Éruption cutanée, nausées et vomissements ont

quelquefois été observés chez des patients ayant reçu du lorazépam injectable avec d'autres médicaments, pendant une anesthésie ou une intervention chirurgicale.

**Effets locaux :** Une douleur au point d'injection, une sensation de brûlure et une rougeur dans la même région ont été rapportées après l'administration intramusculaire de lorazépam injectable. Une douleur immédiate après l'injection, ainsi qu'une rougeur après 24 heures d'observation, ont également été signalées après l'administration intraveineuse de lorazépam injectable.

## **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 sévérité 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 de 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 la prise en charge d'un surdosage médicamenteux soupçonné, vous devez communiquer immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

**Posologie :** La posologie de Lorazépam injectable USP et la durée du traitement doivent être individualisées et graduellement adaptées avec soin, afin d'éviter une sédation excessive ou des perturbations mentales ou motrices.

Comme avec tout autre sédatif anxiolytique, des traitements de courte durée doivent être de règle pour le soulagement symptomatique de l'anxiété incapacitante chez les patients psychonévrotiques, et le premier traitement ne doit pas durer plus d'une semaine sans réévaluer la nécessité d'une prolongation limitée. Au début, on ne doit fournir au patient qu'une provision du médicament pour une semaine, sans permettre le renouvellement systématique de l'ordonnance. Les ordonnances ultérieures, quand elles sont nécessaires, doivent se limiter à de courtes périodes de traitement.

Il faut prescrire Lorazépam injectable USP à la dose efficace la plus faible et pendant la plus brève durée possible. Le risque d'un phénomène de retrait et de rebond est plus grand après un arrêt brusque; il faut donc interrompre le médicament graduellement. 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. Après un traitement prolongé, il faut éviter l'arrêt brusque du lorazépam et adopter un schéma de réduction graduelle de la posologie.

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, myalgie, nervosité, 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.

**Anxiété excessive avant les interventions chirurgicales : Adultes** – La dose habituelle est de 0,05 mg/kg jusqu'au maximum de 4 mg au total, administrée par voie intramusculaire (2 à 3 heures avant l'intervention). Comme pour toute prémédication, la dose doit être individualisée. En général, il faut réduire les doses d'autres déprimeurs du SNC.

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

Des doses intraveineuses de plus de 2 mg ne doivent être administrées qu'aux patients de poids inhabituel. Ordinairement, on ne doit pas dépasser la dose de 2 mg chez des personnes de 50 ans ou plus. Il faut généralement réduire les doses d'autres déprimeurs du SNC. **AVANT D'ADMINISTRER LORAZÉPAM INJECTABLE USP PAR VOIE INTRAVEINEUSE, IL FAUT AVOIR À PORTÉE DE MAIN LES APPAREILS NÉCESSAIRES POUR MAINTENIR LA PERMÉABILITÉ DES VOIES RESPIRATOIRES.**

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

**Administration :** L'injection intramusculaire de Lorazépam injectable USP non dilué doit se faire en profondeur dans le tissu musculaire.

Lorazépam injectable USP peut être utilisé avec du sulfate d'atropine, des analgésiques narcotiques et d'autres analgésiques pour la voie parentérale, des anesthésiques et des myorelaxants d'usage courant. L'emploi de scopolamine avec Lorazépam injectable USP n'est pas recommandé, cette association étant liée à une fréquence accrue de réactions indésirables.

Immédiatement avant l'administration intraveineuse, il faut diluer Lorazépam injectable USP avec une quantité égale de solution compatible. Lorsqu'il est bien dilué, on peut l'injecter directement dans une veine ou dans la tubulure de perfusion. La vitesse d'injection ne doit pas dépasser 2 mg/min. Avant leur administration, les préparations pour la voie parentérale doivent faire l'objet d'un examen visuel en vue de déceler la présence de particules ou un changement de couleur. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.

Lorazépam injectable USP peut être dilué avec les solutions suivantes :  
Chlorure de sodium pour injection à 0,9 %, USP  
Dextrose pour injection à 5 %, USP

**Dilution pour l'administration intraveineuse :** Aspirer la quantité voulue de Lorazépam injectable USP dans la seringue puis aspirer lentement le volume de diluant nécessaire. Tirer légèrement le piston pour procurer un espace supplémentaire pour le mélange. Bien mélanger immédiatement le contenu en renversant doucement la seringue plusieurs fois jusqu'à l'obtention d'une solution homogène. Ne pas agiter vigoureusement pour éviter la formation de bulles d'air dans la solution.

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

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

Lorazépam injectable USP se présente en fioles de verre multidoses de 1 mL, offertes en boîtes de 10.

**Bouchons sans latex** – Les bouchons ne contiennent aucun caoutchouc naturel sec.

## **STABILITÉ ET CONSERVATION**

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C, à l'abri de la lumière. Craint le gel. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur. Jeter 28 jours après la première utilisation.

Comme pour tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité. Jeter toute portion inutilisée.



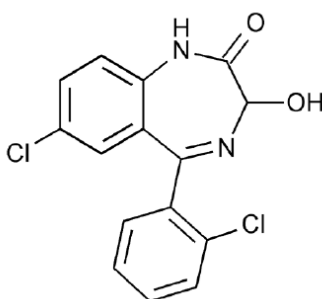
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** lorazépam

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

**Formule développée :**



**Formule moléculaire :**  $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

**Masse moléculaire :** 321,16 g/mol

**Description :** Poudre cristalline blanche ou blanc cassé et inodore. Pratiquement insoluble dans l'eau, très légèrement soluble dans l'éthanol à 96 %, légèrement soluble dans le chloroforme, et presque insoluble dans le chlorure de méthylène, le propylène glycol et l'acétate d'éthyle.

**Point de fusion :** 166-168 °C

**pK<sub>a</sub> :** pK<sub>1</sub> = 13 et pK<sub>2</sub> = 11,5

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le lorazépam est une benzodiazépine ayant des propriétés dépressives sur le SNC. Chez les animaux de laboratoire, il produit des effets désinhibiteurs, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants, ataxiques et hypnotiques.

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 du conditionnement suppressif lorsque le lorazépam était administré avant le test de peur conditionnée, alors que le conditionnement suppressif 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 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 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 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 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 dépresseurs secondaires, il est peu probable que les benzodiazépines ou l'amobarbital augmentent la rétention du conditionnement suppressif par un effet dépresseur secondaire.

Chez les 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 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 pentylènetétrazol à de faibles doses (DE<sub>50</sub>, 0,07 mg/kg par voie orale), tandis que des doses beaucoup plus fortes (0,5 à 5,0 mg/kg par voie orale) ont été nécessaires pour élever le seuil de convulsion provoquée par électrochocs. Le lorazépam administré par voie orale, intrapéritonéale et intraveineuse s'est révélé plus puissant que le diazépam pour neutraliser les convulsions provoquées par le pentylènetétrazol. Le lorazépam a aussi inhibé la stimulation causée par la morphine. La DE<sub>50</sub> 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 l'exposition au pentylènetétrazol.

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 prédictifs particuliers de l'action anxiolytique.

Les effets déprimeurs généraux de doses répétées de lorazépam chez les rats ont diminué rapidement tandis que son action anticonfliktuelle a persisté; ces résultats semblent indiquer que, tandis que 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 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 quotidiennes 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.

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 DL<sub>50</sub> de morphine administrée aux rats. Bien que la phénelzine n'ait pas modifié la DL<sub>50</sub> orale du lorazépam chez les souris, l'effet déprimeur du lorazépam ou du diazépam intraveineux a augmenté chez les rats en présence de phénelzine. À l'instar d'autres anxiolytiques-sédatifs, le lorazépam administré par voie orale à des souris a

réduit la quantité de thiopental intraveineux 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 chlordiazépoxide (20 mg/kg) d'entraîner une pharmacodépendance chez des animaux normaux, des animaux pharmacodépendants du barbital et des animaux sevrés. Comme le chlordiazépoxide 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 des substances ont 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 été léger ou modéré dans le sang de lapins et, faible ou léger dans le sang humain et le sang de chien.

On a effectué des études sur le métabolisme des souris, des rats, des chats, des chiens et des porcs miniatures en ce qui concerne l'absorption, l'excrétion, la distribution tissulaire et la biotransformation du lorazépam. On a utilisé du médicament marqué au  $^{14}\text{C}$  et non marqué. Le résultat le plus important a été la conjugaison du lorazépam avec l'acide glucuronique dans toutes les espèces étudiées. Le lorazépam glucuroconjugué, essentiellement inactif comme anxiolytique, constituait une grande partie des produits d'excrétion urinaire reliés au médicament dans toutes les espèces, sauf dans le cas du rat chez lequel a eu lieu une plus grande biotransformation, en plus de la formation de glucuronide.

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.

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

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 chez 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 les urines et les matières fécales en l'espace de 48 heures a atteint 100 % chez certaines espèces.

## TOXICOLOGIE

**Toxicité aiguë : Oral** – Les DL<sub>50</sub> ont varié de 1850 à 5010 mg/kg chez les souris, à 5000 mg/kg chez les rats et à 2000 mg/kg chez les chiens. Les DL<sub>50</sub> intrapéritonéales ont été de 700 mg/kg chez les rats et les souris. Chez les rats et les souris nouveau-nés, les DL<sub>50</sub> intragastriques ont été de 200 et de 250 mg/kg respectivement.

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

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

Espèce	Voie	DL <sub>50</sub> mg/kg
Souris	i.m.	70
	i.p.	46
	i.v.	24
Rat	i.m.	59
	i.p.	48

Chez des chiens beagle, la DL<sub>50</sub> 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 : 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 glyco-génique ont été observées chez les animaux traités par le médicament. Aux plus fortes doses, des changements dans le noyau des hépatocytes hypertrophiés sont également survenus. Dans une étude, les follicules colloïdaux de la thyroïde étaient tapissés de grandes cellules et augmentaient proportionnellement à la dose. Les effets sur le bilan biochimique du sang comprenaient des augmentations des protéines plasmatiques et des taux de cholestérol et une diminution des phosphatases alcalines sériques. Ces changements ont été observés la plupart du temps aux doses les plus élevées et ils étaient plus marqués chez les femelles. Trois études sur la 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 minimales et ont été considérées comme étant sans importance 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 n'ayant pas été traités. Les animaux traités buvaient plus d'eau. Il y a eu des épisodes de vomissements et parfois des selles liquides. Des points d'injection douloureux sont apparus chez les chiens traités et chez les témoins n'ayant reçu que le véhicule. Les électrocardiogrammes passés vers la fin de l'étude ont montré de légères augmentations de la fréquence cardiaque chez les témoins ayant reçu le véhicule et chez les animaux traités par le lorazépam. Les changements de plusieurs paramètres hématologiques chez les chiens traités par le lorazépam et les chiens témoins ont été imputés à la perte sanguine et aux réactions inflammatoires aux points d'injection. Une analyse statistique des valeurs biochimiques moyennes du sang par groupe a fait ressortir plusieurs différences significatives chez les chiens ayant reçu des doses moyennes et élevées de lorazépam et chez ceux n'ayant reçu que le véhicule. À l'exception peut-être des taux élevés de cholestérol, de TGPS et de TGOS, ces différences étaient minimes et ont été jugées sans importance sur le plan biologique. Les taux élevés de TGOS ont été imputés à l'inflammation aux points d'injection. Bien que certains changements aient semblé indiquer une atteinte hépatique, aucune modification histologique de cet organe n'a été découverte. Des réactions inflammatoires marquées aux points d'injection ont été observées chez tous les chiens traités par le lorazépam ou par son véhicule. Une hématoïose splénique est survenue à divers degrés parmi les animaux traités et les témoins. On a découvert une hypercellularité de la moelle osseuse chez quatre chiens traités par le lorazépam et deux animaux témoins ayant reçu le véhicule. Cet effet provenait probablement du stress au point d'injection et de la perte sanguine.

**Études sur la reproduction : Oral** – On a effectué plusieurs 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<sup>e</sup> côte additionnelle, 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 chez l'humain de ces observations 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 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.



## RÉFÉRENCES

1. Alps BJ, Harry TVA, Southgate PJ. The pharmacology of lorazepam, a broad-spectrum tranquilizer. *Curr Med Res Opin* 1975;1:239-261.
2. Bacellar BB. Intravenous lorazepam in the treatment of acute anxiety states in neurotic patients. Comparison of two dosages in a placebo-controlled trial. *Pharmatherapeutica* 1973;1:8-13.
3. Ban TA. ECEDEU Reports. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:69-71.
4. Brunaud M, Rocand J. Une nouvelle benzodiazépine, le lorazépam, mise au point pharmacologique. *Agressologie* 1972;13:363-375.
5. Caille G, Lacasse Y, Vezina M, Porter R, Shaar S, Darke A. A novel route for benzodiazepine administration: a sublingual formulation of lorazepam. In: Manzo, L., et al., eds. *Advances in neurotoxicology* Pergamon Press, 1980.
6. Calixto N, De Costa Maia JA. Influence of lorazepam on ocular pressure in patients with glaucoma. *Curr Ther Res* 1975;17:156-160.
7. Coates H. Lorazepam and diazepam in severe neurotic illness. *Curr Med Res Opin* 1972;1:74-77.
8. Comer WH, Nomof N, Navarro G, Ruelius HW. Pharmacology of parenterally-administered lorazepam in man. *J Int Med Res* 1976;1:216-225.
9. Conner JT, Parson N, Katz RL, Wapner S, Bellville JW. Evaluation of lorazepam and pentobarbital as surgical premedicants. *Clin Pharmacol Ther* 1976;19:24-29.
10. De Buck R. Clinical experience with lorazepam in the treatment of neurotic patients. *Curr Med Res Opin* 1973;1:291-295.
11. Deberdt R. Treatment of acute anxiety and agitation by intravenous administration of lorazepam. *Curr Med Res Opin* 1975;3:459-463.
12. Denaut M, Yernault JC, De Coster A. Double-blind comparison of the respiratory effects of parenteral lorazepam and diazepam in patients with chronic obstructive lung disease. *Curr Med Res Opin* 1975;2:611-615.
13. De Paula AJM. Intravenous lorazepam and diazepam in the treatment of acute anxiety states in the neurotic. A controlled study. *Clin Ther* 1977;1:123-134.
14. Dundee JW, George KA. Relative amnesic actions of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1977;4:45-50.
15. Dundee JW, Johnston HML, Gray RC. Lorazepam as a sedative-amnesic in an intensive care unit. *Curr Med Res Opin* 1976;4:290-295.
16. Eaves D, Jain VK, Swinson RP. A double-blind controlled trial of lorazepam and diazepam in the treatment of anxiety. *Curr Med Res Opin* 1973;1:265-268.
17. Elliot HW. Metabolism of lorazepam. *Br J Anaesth* 1976;48:1017-1023.
18. Gale G, Galloon S. Lorazepam as a premedication. *Can Anaesth Soc J* 1976;23:22-28.

19. Galloon S, Gale GD. A comparison of the premedicant properties of lorazepam intramuscular injection and lorazepam sublingual tablets. *Sous presse*, 1981.
20. Galloon S, Gale GD, Lancee WJ. Comparison of lorazepam and diazepam as premedicants. *Br J Anaesth* 1977;49:1256-1269.
21. Gasser CJ, Kaufman RD, Bellville WJ. Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital and pentazocine. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:170-174.
22. Gluckman MI. Pharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam; WY-4036). *Arzneimittelforsch* 1971;21:1049-1055.
23. Goldberg HL, Finnerty RJ, Cole JO. A study of anti-anxiety effects of WY-4036. *Compr Psychiatry* 1974;15:95-200.
24. Greenblatt DJ, *et al.* Clinical pharmacokinetics of lorazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1976;20:329-339.
25. Greenblatt DJ, Comer WH, Elliott HW, Shader RI, Knowles JA, Ruelius HW. Clinical pharmacokinetics of lorazepam. Intravenous injection. Preliminary results. *J Clin Pharmacol* 1977;17:490-493.
26. Greenblatt DJ, Thomas HJ, Comer WH, Knowles JA, Shader RI, Kyriakopoulos AA, MacLaughlin DS, Ruelius HW. Clinical pharmacokinetics of lorazepam: intramuscular injection. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:222-230.
27. Haider I. Evaluation of a new tranquilizer - WY-4036 in the treatment of anxiety. *Br J Psychiatry* 1971;119:597-598.
28. Haider I. A comparative trial of lorazepam and diazepam. *Brit J Psychiatry* 1971;119:599-600.
29. Hedges A, Turner P, Harry TVA. Preliminary studies on central effects of lorazepam a new benzodiazepine. *J Clin Pharmacol* 1971;2:423-427.
30. Heisterkamp DV, Cohen PJ. The effect of intravenous premedication with lorazepam (Ativan), pentobarbitone or diazepam on recall. *Br J Anaesth* 1975;47:79-81.
31. Knapp RB, Fierro L. Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant. *Anesth Analg* 1974;53:122-124.
32. Knowles JA, Comer WH, Ruelius HW. Disposition of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1055-1059.
33. Nanivadekar AS, Wig NN, Khorana AB, Master RS, Kulkarni SS. A multicenter investigation of lorazepam in anxiety neurosis. *Curr Ther Res* 1973;15:432-439.
34. Owen G, Hatfield GK, Pollock JJ, Steinberg AJ, Tucker WE, Agersborg HPK (Jr). Toxicity studies of lorazepam, a new benzodiazepine, in animals. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1065-1073.
35. Rickels K, Case WG, Csanalosi I, Pereira-Ogan JA, Parish L, Bell PJ. Lorazepam in anxiety: a controlled study. *J Int Med Res* 1974;2:20-25.

36. Saxena BM, Singh AN, Nelson HL, Mahutte G. Clinical experience with oral and parenteral lorazepam. *Curr Ther Res* 1979;25:1-15.
37. Saxena B, Singh AN, Porter WR. Clinical and experimental comparison of intramuscular lorazepam, diazepam, and placebo: psychometric tests and psychiatric rating scales in the assessment of benzodiazepines. *Curr Ther Res* 1980;28:260-276.
38. Schillings RT, Shader SR, Ruelius HW. Urinary Metabolites of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans and four animal species. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1059-1065.
39. Singh AN, Saxena B. A comparison of lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of anxiety states. *Curr Ther Res* 1974;16:149-162.
40. Singh AN, Saxena BM. Intramuscular lorazepam, diazepam and placebo in the treatment of acute anxiety: a double-blind controlled study. *Curr Ther Res* 1979;26:260-274.
41. Stein L, Berger BD. Psychopharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in squirrel, monkey and rat. *Arzneimittelforsch* 1971;21:1072-1078.
42. Walker JE, Homan RW, Vasko MR, Crawford IL, Bell RD et Tasker WG. Lorazepam in status epilepticus. *Ann Neurol* 1979;6(3):207-213.
43. Waltregny A, Dargent, J. Preliminary study of parenteral lorazepam in status epilepticus. *Acta Neurol Belg* 1975;75:219-229.
44. D'Ambrosio JA, et al. Propylene glycol-induced lactic acidosis secondary to a continuous infusion of lorazepam. *Pharmacother* 1993;13(3):274.
45. Laine GA, et al. Polyethylene glycol nephrotoxicity secondary to prolonged high-dose intravenous lorazepam. *Ann Pharmacother* 1995;29:1110-1114.
46. Seay RE, et al. Possible toxicity from propylene glycol in lorazepam infusion. *Ann Pharmacother* 1997;31:647-648.
47. Food and Drug Administration: Benzyl alcohol may be toxic to newborns. *FDA Drug Bull* 1982;10-11.
48. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs; "Inactive" Ingredients in pharmaceutical products: Update (subject review). *Pediatrics* 1997; 99(1):267-278.
49. Gershanik J, et al. The gasping syndrome and benzyl alcohol poisoning. *NEJM* 1982;307(22):1384-1388.
50. Brown WJ, et al. Fatal benzyl alcohol poisoning in neonatal intensive care unit. *Lancet* 1982; 1:1250.
51. Hiller JL, et al. Benzyl alcohol toxicity: Impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. *Pediatrics* 1986;77(4):500-506.
52. Jardine DS, et al. Relationship of benzyl alcohol to kernicterus, intraventricular hemorrhage, and mortality in preterm infants. *Pediatrics* 1989;83(2):153-160.
53. Pfizer Canada inc. Monographie d'ATIVAN<sup>MD</sup>. Numéro de contrôle : 221513. Date de révision : 31 janvier 2019.

54. Sandoz Canada Inc. Monographie de Lorazépam injectable USP (lorazépam). Date de révision : 6 juin 2019. Numéro de contrôle : 226383.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR



### Lorazépam injectable USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de Lorazépam injectable USP pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Lorazépam injectable USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament :

Lorazépam injectable USP est utilisé pour le soulagement à court terme des manifestations d'anxiété sévère chez les patients atteints de névrose d'angoisse.

Il est aussi utile pour le soulagement de l'anxiété excessive pouvant survenir avant les interventions chirurgicales.

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

Lorazépam injectable USP est utile pour aider à maîtriser les crises convulsives sévères (état de mal épileptique).

#### Les effets de ce médicament :

Lorazépam injectable USP est une benzodiazépine possédant des propriétés sédatives qui contribue au traitement de l'anxiété.

#### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Si vous êtes allergique aux médicaments appartenant à la classe des benzodiazépines (p. ex. : le diazépam, le clonazépam, le chlordiazépoxide, le bromazépam ou le flurazépam).
- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament (consultez la section « **Les ingrédients non médicinaux** »).
- Si vous souffrez de myasthénie grave, une maladie chronique caractérisée par un affaiblissement des muscles squelettiques.
- Si vous avez un glaucome aigu à angle fermé (une maladie de l'œil qui cause une perte graduelle de la vue).

#### L'ingrédient médicinal :

Lorazépam

#### Les ingrédients non médicinaux :

Alcool benzylique (agent de conservation), polyéthylène glycol et propylène glycol

#### La présentation :

Solution injectable dosée à 4 mg/mL

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### Mises en garde et précautions importantes

La prise de Lorazépam injectable USP avec des médicaments opioïdes peut causer de la somnolence sévère, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

- Des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères ont été signalées avec l'emploi de benzodiazépines. On a signalé des cas d'œdème de Quincke (enflure dans la bouche et la gorge) atteignant la langue, la glotte ou le larynx chez des patients, après la prise de la première dose ou de doses suivantes de benzodiazépines. Certains patients ont aussi présenté de la dyspnée (de la difficulté à respirer), un serrement 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 touchant la langue, la glotte ou le 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.
- Lorazépam injectable USP peut diminuer la vigilance. Vous devez donc éviter complètement – à tout le moins au cours des premiers jours de traitement – de conduire, de faire fonctionner des machines ou d'effectuer d'autres tâches dangereuses. La consommation d'alcool peut accentuer cet effet de Lorazépam injectable USP. Si le médecin a augmenté votre dose ou si vous avez changé l'heure à laquelle vous prenez votre médicament, cela aussi pourrait modifier vos réactions au médicament.
- Quand vous prenez Lorazépam injectable USP, vous ne devez pas consommer d'alcool ou d'autres médicaments ou drogues qui ont un effet sur le système nerveux central (consultez la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ci-après).
- Les benzodiazépines, tel Lorazépam injectable USP, ont déjà mené à la dépendance (toxicomanie); des symptômes de sevrage peuvent se produire si le traitement est cessé abruptement. Le risque de dépendance (toxicomanie) s'accroît avec l'augmentation de la dose et de la durée du traitement.
- Avant de cesser la prise de Lorazépam injectable USP ou de réduire la dose, consultez toujours votre médecin parce qu'un

arrêt soudain du traitement ou une réduction importante de la dose peuvent causer des symptômes de sevrage (*voir* « **Effets secondaires liés à l'arrêt du traitement** » dans la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE** ci-après).

- On a fait état d'un risque accru de chute et de fracture chez des personnes âgées qui ont pris des benzodiazépines, tel **Lorazépam injectable USP**.
- Par ailleurs, des pertes de mémoire peuvent se produire lors de la prise de **Lorazépam injectable USP** à des doses thérapeutiques.
- Diverses anomalies de la pensée et des changements comportementaux peuvent se produire lors de la prise d'une benzodiazépine, entre autres : agressivité, extraversion, confusion, comportement étrange, agitation, illusions, hallucinations, sentiment de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie, aggravation de la dépression, y compris pensées suicidaires. On a rarement la certitude que ces symptômes sont causés par le médicament ou une maladie qui était présente avant la prise du médicament, ou encore qu'ils sont simplement spontanés. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels ou troublants pendant la prise de **Lorazépam injectable USP**, discutez-en immédiatement avec votre médecin.
- L'utilisation de **Lorazépam injectable USP** n'est pas recommandée en présence de névrose dépressive ou de réactions psychotiques.
- Certaines benzodiazépines ont été associées à des anomalies congénitales lorsqu'elles ont été prises durant les premiers mois de la grossesse. En outre, on sait que la prise d'une benzodiazépine durant les dernières semaines de grossesse peut avoir un effet sédatif sur l'enfant à naître, en plus de causer des symptômes de sevrage après la naissance. Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous pouvez le devenir, à moins d'avis contraire du médecin. Communiquez avec votre médecin si vous pensez être enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- **Lorazépam injectable USP** passe dans le lait maternel. Par conséquent, si vous allaitez, vous devez éviter de prendre ce médicament. Votre médecin en discutera avec vous.

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Lorazépam injectable USP si :**

- vous avez une maladie pulmonaire ou un trouble respiratoire (p. ex., une maladie pulmonaire obstructive chronique [MPOC] ou un syndrome d'apnée du sommeil);
- vous avez des antécédents de dépression, de tentative de suicide ou de psychose;
- vous consommez de l'alcool régulièrement, vous faites un usage récréatif régulier de drogues illicites ou vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- vous avez une maladie du foie;
- vous avez une maladie des reins;
- vous êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir;

- vous allaitez.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Informez votre médecin de tout autre médicament que vous prenez, y compris les médicaments que vous achetez sans ordonnance et les produits à base de plantes médicinales.

**Médicaments susceptibles d'interagir avec Lorazépam injectable USP :**

- barbituriques
- antipsychotiques
- sédatifs et hypnotiques (somnifères)
- anxiolytiques
- antidépresseurs
- antipsychotiques (y compris l'halopéridol et la clozapine)
- analgésiques narcotiques (contre la douleur) (opioïdes) (*voir l'encadré* « **Mises en garde et précautions importantes** »)
- antihistaminiques à effet sédatif (médicaments contre les allergies)
- anticonvulsivants (y compris le valproate)
- anesthésiques
- probénécide (pour réduire les taux d'acide urique)
- théophylline ou aminophylline (traitement respiratoire)
- alcool

**Ne prenez pas Lorazépam injectable USP si vous consommez de l'alcool.** Ne prenez pas **Lorazépam injectable USP** avec d'autres médicaments sans en avoir d'abord discuté avec votre médecin.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Votre médecin vous prescrira la dose qui vous convient en fonction de votre maladie et de votre réponse au traitement.

**Lorazépam injectable USP** vous sera administré soit par voie intramusculaire (i.m.), au moyen d'une injection faite dans un grand muscle, p. ex., dans le bras ou la fesse, soit par voie intraveineuse (i.v.), directement dans une veine.

**Comme les personnes âgées peuvent être plus sensibles que les autres aux effets de Lorazépam injectable USP, il peut être nécessaire de leur prescrire une plus faible dose de ce médicament.**

**Lorazépam injectable USP ne doit pas être administré aux enfants de moins de 18 ans.**

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité de **Lorazépam injectable USP**, communiquez immédiatement

avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

La somnolence est la réaction indésirable signalée le plus souvent chez les personnes qui prennent **Lorazépam injectable USP**. Les étourdissements, la faiblesse et un manque d'équilibre sont également fréquents.

On sait que l'administration de benzodiazépines peut s'accompagner d'une manifestation d'hostilité et d'autres effets paradoxaux comme l'irritabilité et l'excitabilité. Si vous ressentez ces effets après avoir pris **Lorazépam injectable USP**, dites-le sans tarder à votre médecin. Les enfants et les personnes âgées peuvent être plus sujets aux réactions paradoxales. Les troubles suivants ont aussi été associés à l'emploi de benzodiazépines : hypotension (tension artérielle trop basse), confusion mentale, difficultés d'élocution, excès de sédation et résultats anormaux aux épreuves de laboratoire indiquant des changements dans le foie, les reins et les cellules sanguines.

Si vous présentez des symptômes de myasthénie grave ou que vos symptômes actuels de myasthénie grave deviennent plus prononcés, communiquez sans tarder avec votre médecin. Ces symptômes peuvent comprendre : faiblesse musculaire qui s'aggrave avec l'activité et s'atténue avec le repos; paupière tombante; vision brouillée ou double; difficulté à mastiquer ou à avaler; respiration difficile.

Effets secondaires liés à l'arrêt du traitement :

- L'arrêt brusque du traitement par **Lorazépam injectable USP** pourrait provoquer des symptômes de sevrage, y compris : maux de tête, douleur musculaire, convulsions, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes peuvent comprendre : engourdissement ou picotement des extrémités; hallucinations; hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques; et convulsions.

<b>EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent</b>	Problèmes de comportement inhabituels (agressivité, rage), anxiété ou excitation soudaines, nervosité, agitation, irritabilité, hallucinations (voir ou entendre des choses irréelles) ou délire, perturbation importante du sommeil, cauchemars, comportement déplacé		✓
	Réaction anaphylactique ou anaphylactoïde, réaction allergique sévère (p. ex., rougeur de la peau, urticaire, démangeaisons; enflure des lèvres, du visage, de la langue ou de la gorge; difficulté à respirer, respiration sifflante, essoufflement, éruptions cutanées, ampoules cutanées, lésions ou douleur dans la bouche ou les yeux)		✓
	<b>Myasthénie grave :</b> faiblesse musculaire, paupière tombante, changements de la vision, difficulté à mastiquer ou à avaler, respiration difficile		✓
	<b>Trouble du foie :</b> douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, jaunissement de la peau et des yeux, urine foncée		✓

**EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Rare <b>Dépression;</b> symptômes possibles : difficulté à dormir; gain ou perte de poids; sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir; isolement (tendance à éviter les activités familiales et sociales); baisse de la libido et pensées de mort ou de suicide		✓	

Jeter 28 jours après la première utilisation.

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

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Rappel : Ce médicament n'a été prescrit que pour vous. Ne le donnez pas à quelqu'un d'autre,** même si vous pensez que cette personne a les mêmes symptômes que vous, car il pourrait lui nuire. Pour tout renseignement complémentaire, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

Pour en savoir plus sur Lorazépam injectable USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements pour le consommateur. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site Web du fabricant, à l'adresse [www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca), sous la rubrique « Médicaments d'ordonnance », ou en communiquant avec le promoteur, Pfizer Canada SRI au 1-800-463-6001.

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Lorazépam injectable USP, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

Ce dépliant a été rédigé par :  
Pfizer Canada SRI  
Kirkland (Québec)  
H9J 2M5

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

Dernière révision : 22 août 2019

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Craint la lumière et le gel. Ne pas utiliser toute solution contenant un précipité ou ayant changé de couleur.