

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lorazepam Macure 4 mg/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution contient 4 mg de lorazépam. Chaque ampoule de 1 ml contient 4 mg de lorazépam.

Excipients à effet notoire

Chaque ml contient 21 mg d'alcool benzylique, 840 mg de propylène glycol et 189 mg de polyéthylène glycol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution hypertonique transparente, incolore ou presque incolore, exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lorazepam Macure est indiqué chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans :

- en prémédication, avant des interventions chirurgicales ou avant des procédures diagnostiques.
- pour le traitement symptomatique de l'anxiété et de la tension pathologiques chez des patients incapables de prendre le médicament par voie orale pour certaines raisons.

Lorazepam Macure est indiqué chez les adultes, les adolescents, les enfants et les nourrissons à partir de l'âge de 1 mois :

- pour le contrôle de l'état de mal épileptique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Prémédication

Pour un effet bénéfique maximal, la dose doit être calculée en fonction du poids corporel (la dose habituelle est de 2 à 4 mg) et administrée comme suit :

a) Administration IV :

Pour un effet optimal, des doses de 0,044 mg/kg avec un maximum de 2 mg doivent être utilisées, 15-20 minutes avant la procédure.

Cette dose (administrée par voie IV) sera suffisante pour une sédation de la plupart des patients adultes et ne doit normalement pas être dépassée chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Des doses plus élevées, jusqu'à 0,05 mg/kg avec un maximum de 4 mg, peuvent être administrées.

L'équipement de ventilation nécessaire doit être disponible immédiatement avant l'administration intraveineuse de Lorazepam Macure.

b) Administration IM :

L'effet optimal est obtenu en administrant 0,05 mg/kg avec un maximum de 4 mg, au minimum 2 heures avant la procédure programmée. La dose doit être ajustée sur une base individuelle.

Une réduction de la dose est recommandée chez les patients qui présentent une maladie respiratoire ou cardiovasculaire grave.

En cas d'anesthésie locale et pour les procédures diagnostiques qui nécessitent la participation du patient, l'utilisation simultanée d'un analgésique peut être appropriée.

La dose doit être diminuée en cas d'administration concomitante de dépresseurs du système nerveux central.

Lorazepam Macure ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue.

Traitement symptomatique de l'anxiété et de la tension pathologiques chez des patients incapables de prendre le médicament par voie orale pour certaines raisons

La dose initiale recommandée est de 2-4 mg IV ou IM, soit 0,05 mg/kg (de préférence par voie intraveineuse).

Si nécessaire, la dose peut être répétée après 2 heures. Dès que la symptomatologie aiguë est contrôlée, le patient doit recevoir un traitement approprié pour l'affection sous-jacente.

L'utilisation de comprimés de lorazepam peut être envisagée si un traitement supplémentaire par des benzodiazépines est nécessaire.

État de mal épileptique

Adultes : 4 mg par voie intraveineuse.

Personnes âgées : Une réponse peut être obtenue avec une dose plus faible chez les personnes âgées. La moitié de la dose normalement utilisée chez l'adulte peut suffire.

Population pédiatrique (à partir de l'âge de 1 mois)

0,1 mg/kg par voie intraveineuse. Dose maximale de 4 mg.

La vitesse de perfusion ne doit pas dépasser 2 mg/min.

Si la crise convulsive dure plus de 10-15 minutes, le médecin peut décider d'administrer une nouvelle dose. Il est possible d'administrer un maximum de 2 doses.

En raison du risque potentiel de toxicité lié à l'accumulation d'excipients, la dose maximale de Lorazepam Macure ne doit pas être répétée dans les 24 heures chez les enfants âgés de moins de 5 ans (voir la mise en garde concernant les excipients à la rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'utilisation de Lorazepam Macure chez les enfants de moins de 12 ans est contre-indiquée, sauf dans l'indication de l'état de mal épileptique pour lequel il est contre-indiqué chez les nouveau-nés (voir rubriques 4.1, 4.3 et 4.4).

Utilisation chez les patients âgés et affaiblis

Chez les patients âgés et affaiblis, la dose initiale doit être réduite d'environ 50 % et la posologie doit être ajustée selon les besoins et la tolérance (voir rubrique 4.4).

Les études cliniques ont montré que les patients âgés de plus de 50 ans présentent une sédation plus profonde et plus prolongée quand le lorazepam est administré par voie intraveineuse.

Patients avec insuffisance rénale ou hépatique

L'utilisation de Lorazepam Macure est contre-indiquée chez les patients avec insuffisance hépatique sévère. Si Lorazepam Macure est utilisé chez des patients avec insuffisance rénale ou insuffisance hépatique légère à modérée, la dose initiale recommandée est de 0,05 mg/kg (sans dépasser 2 mg).

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Le traitement doit être administré dans un cadre permettant une surveillance cardiorespiratoire et l'accès à un équipement de réanimation. Cela est particulièrement important pour les nourrissons et les patients âgés. Voir rubrique 4.4.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Lorazepam Macure ne doit pas être administré par voie intra-artérielle. Comme pour les autres benzodiazépines injectables, une injection intra-artérielle peut provoquer un spasme artériel qui entraîne une gangrène et peut nécessiter une amputation.

Lorazepam Macure est également contre-indiqué chez les patients qui présentent une des pathologies suivantes :

- syndrome d'apnée du sommeil
- insuffisance respiratoire sévère
- hypersensibilité connue aux benzodiazépines
- myasthénie grave
- insuffisance hépatique sévère

Lorazepam Macure est contre-indiqué chez les enfants de moins de 12 ans, sauf dans l'indication de l'état de mal épileptique pour lequel il est contre-indiqué chez les nouveau-nés.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Voie intraveineuse

Pour une administration intraveineuse, le lorazepam doit être dilué avec une quantité égale d'un diluant compatible (voir rubrique 6.6).

L'administration intraveineuse doit être effectuée lentement et de manière répétée.

Il faut s'assurer que l'injection n'est pas intra-artérielle et qu'il n'y a pas d'extravasation périsvasculaire.

Alcool

La tolérance à l'alcool et aux autres déprimeurs du SNC est réduite en présence de lorazepam ; il faut donc conseiller aux patients d'éviter l'utilisation de Lorazepam Macure ou d'utiliser une plus petite dose.

Les boissons alcoolisées ne doivent pas être consommées pendant au moins 24 à 48 heures après l'administration de Lorazepam Macure en raison de l'effet déprimeur additif général des benzodiazépines sur le système nerveux central.

Diminution de la réactivité ou des performances

Il est recommandé de maintenir en observation les patients traités par lorazepam, pendant 24 heures après la dernière administration.

Si le lorazepam est utilisé pour des procédures courtes en ambulatoire, le patient doit être accompagné par un adulte responsable au moment de la sortie d'hôpital.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicule ou entreprendre des activités nécessitant de la vigilance pendant 24-48 heures après l'administration.

Une diminution des performances peut persister pendant une longue durée en fonction de l'âge avancé du patient, de l'utilisation concomitante d'autres médicaments, du stress dû à l'intervention chirurgicale ou de l'état général du patient. Il faut également informer les patients que reprendre prématurément la marche (dans les 8 heures qui suivent l'administration de lorazepam) peut entraîner des blessures dues à la rencontre de difficultés.

Procédures endoscopiques

Les données sont insuffisantes pour justifier l'utilisation du lorazepam dans des procédures endoscopiques chez des patients ambulatoires.

Si ces procédures sont réalisées chez des patients hospitalisés, une surveillance adéquate en salle de réveil est nécessaire, et l'activité du réflexe pharyngé doit être réduite par une anesthésie locale avant la procédure endoscopique.

Coma/choc

On ne dispose d'aucune donnée pouvant justifier l'utilisation du lorazépam en cas de coma ou de choc.

Utilisation concomitante avec la scopolamine

L'utilisation concomitante de scopolamine est déconseillée car cette association peut entraîner une augmentation de l'incidence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

État de mal épileptique

La prudence est de mise lors d'administration de lorazépam à des patients qui présentent un état de mal épileptique, en particulier les patients qui ont reçu d'autres déprimeurs du système nerveux central ou les patients gravement malades.

Le risque de dépression respiratoire ou d'obstruction partielle des voies respiratoires doit être pris en compte. Un matériel de réanimation adéquat doit être disponible.

Troubles psychotiques ou dépressifs

Le lorazépam n'est pas destiné au traitement primaire des maladies psychotiques ou des troubles dépressifs, et ne doit pas être utilisé en monothérapie chez les patients déprimés.

Les benzodiazépines peuvent avoir un effet désinhibiteur et libérer des tendances suicidaires chez les patients déprimés.

Utilisation chronique de lorazépam

On ne dispose pas de données permettant de soutenir une utilisation chronique de lorazépam.

Certains patients ont développé des dyscrasies sanguines pendant le traitement par une benzodiazépine, notamment une augmentation des taux des enzymes hépatiques.

Si un traitement prolongé est considéré comme cliniquement nécessaire, il est recommandé d'effectuer régulièrement des analyses régulières du sang et de la fonction hépatique.

Lors de traitement prolongé par benzodiazépine, la posologie doit être réduite de manière progressive.

Tolérance

Une certaine perte d'efficacité de l'effet sédatif et hypnotique des benzodiazépines peut survenir après une utilisation répétée pendant plusieurs semaines. Une tolérance aux effets des benzodiazépines peut apparaître après une utilisation répétée (voir rubrique 4.8).

Insuffisance de la fonction rénale ou hépatique

L'utilisation du lorazépam n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

Si le lorazépam est utilisé chez des patients présentant une insuffisance rénale ou une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose efficace la plus faible devra être utilisée car la durée des effets peut être prolongée chez ces patients.

Les patients avec insuffisance rénale ou hépatique doivent être étroitement surveillés

Les mêmes précautions doivent être appliquées aux patients âgés ou affaiblis, ainsi qu'aux patients avec insuffisance respiratoire chronique.

Glaucome aigu par fermeture de l'angle

La prudence est requise lors de traitement de patients avec glaucome aigu par fermeture de l'angle.

Réactions paradoxales

L'anxiété peut être un symptôme de diverses autres affections. Il faut être conscient que la plainte du patient peut être liée à une affection physique ou psychiatrique sous-jacente pour laquelle un traitement plus spécifique est disponible.

Lors de traitement par benzodiazépine, on a occasionnellement rapporté des réactions paradoxales comme l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le désespoir, les crises de colère, les cauchemars, les hallucinations, les psychoses et un comportement inapproprié. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées. Le cas échéant, il convient d'arrêter l'utilisation du médicament.

Hypotension

Bien qu'une hypotension ne survienne que rarement, les benzodiazépines doivent être administrées avec prudence chez les patients chez qui une baisse de la pression sanguine pourrait entraîner des complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. C'est particulièrement important chez les patients âgés.

Trouble gastro-intestinal proximal

On a observé une dilatation de l'œsophage chez des rats traités par lorazépam pendant plus d'un an à la posologie de 6 mg/kg/jour. La dose sans effet était de 1,25 mg/kg/jour (environ 6 fois la dose thérapeutique maximale chez l'humain, qui est de 10 mg/jour). L'effet n'était réversible que si le traitement était arrêté dans les deux mois qui suivaient la première observation de ce phénomène. La signification clinique de cette observation n'est pas claire. Cependant, en cas d'utilisation chronique et chez les patients gériatriques, il convient de faire preuve de prudence et de surveiller fréquemment les éventuels symptômes d'un trouble gastro-intestinal proximal. L'utilisation de lorazépam pendant des durées prolongées est déconseillée.

Amnésie antérograde

Les benzodiazépines peuvent provoquer une amnésie antérograde. Cela survient généralement plusieurs heures après l'ingestion. Afin de réduire le risque, les patients doivent donc pouvoir dormir sans interruption pendant 7 à 8 heures (voir également rubrique 4.8).

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de lorazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou leurs analogues, comme le lorazépam, avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. S'il est décidé de prescrire le lorazépam en concomitance avec des opioïdes, il convient d'utiliser la plus faible dose efficace pendant la durée la plus courte possible (voir également les recommandations posologiques générales dans la rubrique 4.2).

Les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation doivent être étroitement surveillés chez les patients. Il est donc fortement recommandé d'inviter les patients et leurs aidants (le cas échéant) à être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Utilisation abusive et addiction

On ne dispose pas de données cliniques concernant une utilisation abusive ou l'addiction. Cependant, sur la base de l'expérience acquise avec les benzodiazépines orales, les médecins doivent être conscients que l'administration répétée de lorazépam sur une longue période peut entraîner une dépendance physique et/ou psychologique.

Le risque augmente avec le niveau de dose et la durée du traitement ; il est encore plus élevé chez les patients avec antécédents d'alcoolisme, d'usage de substances illicites ou d'utilisation abusive de médicaments.

En cas de dépendance physique, l'arrêt brusque du traitement peut être associé à des symptômes de sevrage. Les symptômes signalés après l'arrêt de benzodiazépines orales sont les suivants : maux de tête, douleurs musculaires, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, sudation et symptômes de rebond (retour des symptômes qui a justifié le traitement par benzodiazépine). Il peut être difficile de distinguer ces symptômes des symptômes initiaux pour lesquels le médicament a été prescrit.

Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, acouphènes, engourdissement et picotement dans les extrémités, sensibilité à la lumière,

au bruit et au contact physique, mouvements involontaires, vomissements, hallucinations et convulsions. Des convulsions peuvent survenir plus fréquemment chez les patients avec maladie convulsive préexistante ou chez les patients qui utilisent d'autres médicaments qui réduisent le seuil de convulsion, comme les antidépresseurs.

Des symptômes de sevrage, et notamment les plus sévères, sont plus fréquents chez les patients traités avec des doses élevées sur une longue durée. Cependant, des symptômes de sevrage ont également été rapportés après l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine aux doses thérapeutiques, particulièrement en cas d'arrêt brutal du traitement. Comme le risque de symptômes de sevrage/phénomène de rebond est plus important en cas d'arrêt brutal du traitement, ce dernier doit être diminué progressivement.

Réaction anaphylactique/anaphylactoïde

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes sévères ont été rapportées lors de l'utilisation de benzodiazépines. Après la première dose ou les doses suivantes de benzodiazépines, des cas d'angio-œdème touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été rapportés. Certains patients ont présenté d'autres symptômes lors de la prise de benzodiazépines, tels qu'une dyspnée, un gonflement de la gorge ou des nausées et vomissements (voir rubrique 4.8). Certains patients ont dû recevoir un traitement médical en urgence. En cas d'angio-œdème touchant la langue, la glotte ou le larynx, une obstruction des voies aériennes peut survenir, ce qui peut être fatal. Les patients ayant présenté un angio-œdème au cours d'un traitement par une benzodiazépine ne doivent pas être à nouveau exposés au médicament.

Patients âgés

Comme pour toute prémédication, une extrême prudence est de mise lors de l'administration de lorazépam à des patients âgés ou gravement malades et à des patients présentant une réserve pulmonaire limitée (BPCO, syndrome d'apnée du sommeil), à cause du risque d'apnée et/ou d'insuffisance cardiaque hypoxique. L'équipement de réanimation pour une assistance ventilatoire doit être immédiatement disponible.

Le lorazépam doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées à cause du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique, susceptible d'augmenter le risque de chute, avec de graves conséquences dans cette population. Les patients âgés doivent recevoir une dose plus faible (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

L'utilisation du lorazépam est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans, sauf dans l'indication de l'état de mal épileptique pour lequel il est contre-indiqué chez les nouveau-nés (voir rubriques 4.1, 4.2 et 4.3).

On a signalé des crises d'épilepsie et des myoclonies après l'administration de lorazépam, en particulier chez les nouveau-nés avec très faible poids de naissance.

Lorazepam Macure contient de l'alcool benzylique, du polyéthylène glycol et du propylène glycol (voir rubrique 4.4, « Informations concernant les excipients »). Les enfants peuvent être hypersensibles à l'alcool benzylique, au polyéthylène glycol et au propylène glycol.

Informations concernant les excipients

Lorazepam Macure contient de l'alcool benzylique, du polyéthylène glycol et du propylène glycol.

Risque d'accumulation d'excipients et de toxicité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans et d'autres populations particulières.

Tous ces excipients sont des substrats de l'alcool déshydrogénase et peuvent saturer le métabolisme et augmenter le risque d'accumulation d'excipients pouvant conduire à une toxicité. Les patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans sont particulièrement vulnérables en raison de l'immaturation de leur capacité rénale et métabolique.

Le risque concerne également les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, les femmes enceintes ou allaitantes (voir rubrique 4.6), ainsi que les patients présentant une altération du système enzymatique de l'alcool et de l'aldéhyde déshydrogénase.

Il est important de prendre en compte la charge métabolique quotidienne combinée de la co-administration avec d'autres substrats de l'alcool déshydrogénase (éthanol, par exemple). Il convient d'être particulièrement prudent en cas d'administration de doses répétées.

D'autres risques liés à chaque excipient sont décrits ci-dessous.

Propylène glycol

Ce médicament contient 840 mg de propylène glycol par ampoule équivalent à 840 mg/ml.

Une surveillance médicale, incluant des mesures du trou osmolaire et/ou anionique, est requise chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique qui reçoivent ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol. Plusieurs effets indésirables imputables au propylène glycol ont été signalés, tels que la dysfonction rénale (nécrose tubulaire aiguë), l'insuffisance rénale aiguë et la dysfonction hépatique. La population prédisposée à l'accumulation du propylène glycol et aux potentiels événements indésirables associés inclut les patients traités par le disulfirame ou le métronidazole.

Des doses de 1 mg/kg/jour de propylène glycol peuvent provoquer des effets indésirables graves chez les nouveau-nés ; des doses ≥ 50 mg/kg/jour peuvent provoquer des effets indésirables chez les enfants de moins de 5 ans, en particulier s'ils reçoivent d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

L'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol à des femmes enceintes ou allaitantes ne devra être envisagée qu'au cas par cas (voir rubrique 4.6).

Alcool benzylique

Ce médicament contient 21 mg d'alcool benzylique par ampoule, ce qui équivaut à 21 mg/ml.

L'alcool benzylique, utilisé comme conservateur, peut provoquer des réactions allergiques.

L'administration intraveineuse d'alcool benzylique a été associée à des effets indésirables graves et à la mort chez les nouveau-nés (« syndrome de suffocation »). Les prématurés et les nouveau-nés ayant un faible poids de naissance sont davantage susceptibles de connaître une toxicité. Les médicaments contenant de l'alcool benzylique ne doivent pas être utilisés pendant plus de 1 semaine chez les enfants de moins de 3 ans, sauf nécessité absolue. Bien qu'aux doses thérapeutiques normales, les quantités d'alcool benzylique habituellement libérées par ce produit soient significativement inférieures aux doses qui ont été associées au syndrome de suffocation, la concentration minimale d'alcool benzylique à laquelle une toxicité peut survenir n'est pas connue.

Polyéthylène glycol

Lorazepam Macure contient du polyéthylène glycol (voir rubrique 2). Des cas de toxicité du polyéthylène glycol (nécrose tubulaire aiguë, par exemple) ont été signalés lors de l'administration de Lorazepam Macure, y compris à des doses supérieures aux doses recommandées.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les benzodiazépines, y compris le lorazepam, provoquent des effets dépressifs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont co-administrées avec substances suivantes : alcool, barbituriques, antipsychotiques, sédatifs/hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, antihistaminiques sédatifs, anticonvulsivants, anesthésiques.

Les composés inhibant certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent amplifier l'activité des benzodiazépines. Dans une moindre mesure, cela s'applique aussi aux benzodiazépines qui sont métabolisées uniquement par conjugaison.

Alcool

La consommation d'alcool est déconseillée lors d'utilisation de ce médicament.

Halopéridol

Des cas d'apnée, de coma, de bradycardie, d'arrêt cardiaque et de décès ont été rapportés lors d'utilisation concomitante de lorazépam et d'halopéridol.

Scopolamine

L'utilisation concomitante de scopolamine entraîne une augmentation de l'incidence de sédation, d'hallucinations et de comportement irrationnel.

Clozapine

L'utilisation concomitante de clozapine et de lorazépam peut entraîner une sédation profonde, une hypersalivation et une ataxie.

Valproate

Le valproate peut inhiber la glucuronidation du lorazépam (augmentation du taux sérique, augmentation du risque de somnolence).

Probénécide

Le probénécide augmente la demi-vie du lorazépam et diminue sa clairance par inhibition de la glucuronidation.

Opioides

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs comme les benzodiazépines ou leurs analogues, comme le lorazépam, avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, à cause d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Théophylline/aminophylline

L'utilisation de théophylline ou d'aminophylline peut réduire l'effet sédatif des benzodiazépines, y compris le lorazépam.

Aucune interaction avec des examens de laboratoire n'a été observée ou signalée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur l'utilisation du lorazépam pendant la grossesse sont insuffisantes.

Les études expérimentales effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon, le travail ou le développement postnatal. Lorazepam Macure doit être utilisé pendant la grossesse uniquement en cas de nécessité absolue, pendant la durée la plus courte possible et à la dose la plus faible possible.

Si, pour des raisons médicales impérieuses, le médicament est administré en fin de grossesse ou pendant le travail à doses élevées, des effets sur le nouveau-né tels qu'une hypothermie, une hypotonie et une dépression respiratoire modérée, une apnée, des difficultés à s'alimenter et une altération de la réponse métabolique au froid (« syndrome du nourrisson mou ») peuvent être anticipés en raison de l'action pharmacologique du composé.

De plus, les nourrissons dont les mères ont pris des benzodiazépines de façon chronique à un stade avancé de la grossesse sont susceptibles d'avoir développé une dépendance physique et risquent éventuellement de présenter des symptômes de sevrage en période postnatale.

Lorazepam Macure contient de l'alcool benzylique et du propylène glycol (voir rubrique 4.4). L'alcool benzylique peut traverser la barrière placentaire.

L'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol à des femmes enceintes ne devra être envisagée qu'au cas par cas.

Allaitement

Le lorazépam étant excrété dans le lait maternel, il ne doit pas être pris pendant l'allaitement, sauf si les bénéfices attendus chez la femme l'emportent sur les risques potentiels chez le nourrisson. Lorazepam Macure contient de l'alcool benzylique et du propylène glycol (voir rubrique 4.4, « Informations concernant les excipients »). L'alcool benzylique présent dans le sérum maternel est susceptible de passer dans le lait maternel.

Aucune toxicité du propylène glycol sur les fonctions de reproduction ou le développement n'a été mise en évidence chez l'animal ou l'être humain, mais le propylène glycol passe dans le lait maternel. L'administration de ≥ 50 mg/kg/jour de propylène glycol à des femmes allaitantes ne devra être envisagée qu'au cas par cas.

Fertilité

On ne dispose pas de données sur les effets possibles du lorazépam parentéral sur la fertilité féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui reçoivent du lorazépam doivent être informés qu'ils ne doivent pas utiliser de machines dangereuses ou conduire des véhicules aussi longtemps que persiste la somnolence et les vertiges.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ou pratiquer des activités nécessitant de la vigilance dans les 24-48 heures après l'administration de lorazépam. Une diminution des performances peut persister pendant une plus longue durée en fonction de l'âge du patient, de l'utilisation concomitante d'autres médicaments, du stress lié à l'intervention chirurgicale ou de l'état général du patient.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont généralement observés au début du traitement. Ils deviennent généralement moins sévères ou disparaissent avec la poursuite du traitement ou une réduction de la dose.

Les effets indésirables rapportés dépendent de la dose, de la voie d'administration et de l'utilisation concomitante d'autres médicaments qui dépriment le système nerveux central.

Les effets secondaires suivants ont été observés aux fréquences suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>				Dyscrasies sanguines	Thrombopénie, agranulocytose, pancytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>					Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, angio-œdème
<i>Affections endocriniennes</i>					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>					Hyponatrémie
<i>Affections psychiatriques</i>		Survenue d'une dépression	Confusion, dépression, indifférence émotionnelle,	Amnésie antérograde temporaire ou trouble de	Euphorie, pensées suicidaires/tentative de suicide

<i>Classe de systèmes d'organes</i>	<i>Très fréquent</i>	<i>Fréquent</i>	<i>Peu fréquent</i>	<i>Rare</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
			troubles du sommeil, modification de la libido	la mémoire, réactions paradoxales*	
<i>Affections du système nerveux</i>		Sédation, somnolence, vertiges, ataxie	Céphalée, diminution du niveau d'éveil		Symptômes extrapyramidaux, tremblement, dysarthrie, convulsions/ crises épileptiques, coma
<i>Affections oculaires</i>			Troubles de la vision, diplopie		
<i>Affections vasculaires</i>				Hypotension, hypertension.	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>					Dépression respiratoire (dont la sévérité dépend de la dose), apnée, aggravation de l'apnée du sommeil, aggravation de la bronchopneumopathie chronique obstructive
<i>Affections gastro-intestinales</i>		Vomissements	Nausées, symptômes gastro-intestinaux		Constipation
<i>Affections hépatobiliaires</i>				Anomalies des tests hépatiques	Augmentation de la bilirubine, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			Réactions allergiques cutanées		Alopécie
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Faiblesse musculaire			
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>			Modification de la libido, impuissance, diminution de l'orgasme		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fatigue				Hypothermie

*Lors de traitement par benzodiazépine, on a occasionnellement rapporté des réactions paradoxales comme les suivantes : agitation, nervosité, irritabilité, agressivité, désespoir, crises de colère, cauchemars, hallucinations, psychose, comportement inapproprié. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les enfants et les personnes âgées.

Après administration intramusculaire : Une douleur, une sensation de brûlure et une rougeur au site d'injection ont été rapportées.

Après administration intraveineuse : Immédiatement après l'injection, on a observé une phlébite locale, une douleur et une rougeur pendant une période d'observation de 24 heures.

1,6 % des patients ont signalé une douleur immédiatement après l'injection, et 0,5 % des patients ont signalé une douleur 24 heures après l'injection.

Une injection intra-artérielle peut provoquer un spasme artériel, susceptible d'entraîner une gangrène pouvant nécessiter une amputation (voir rubrique 4.3).

Une certaine perte d'efficacité de l'effet sédatif et hypnotique des benzodiazépines peut survenir après une utilisation répétée pendant plusieurs semaines. Une tolérance aux effets des benzodiazépines peut apparaître après une utilisation répétée.

Une dépression préexistante peut se manifester lors d'utilisation d'une benzodiazépine.

Chez les patients qui développent une sédation sévère, une obstruction partielle des voies respiratoires peut survenir. L'administration intraveineuse de lorazépam, seul et à des doses supérieures à celle recommandée ou à la dose recommandée avec d'autres médicaments utilisés pendant l'anesthésie, peut provoquer une sédation sévère.

Il faut donc disposer du matériel nécessaire pour maintenir les voies respiratoires ouvertes et soutenir la respiration/ventilation, et l'utiliser en cas de besoin.

Une amnésie antérograde peut survenir lors de l'utilisation de doses thérapeutiques de lorazépam ; le risque est augmenté lors d'utilisation d'une dose plus élevée. Les effets amnésiques peuvent s'accompagner d'un comportement inapproprié (voir également rubrique 4.4).

Lors d'administration de lorazépam, une toxicité du propylène glycol (notamment acidose lactique, hyperosmolalité, hypotension) et une toxicité du polyéthylène glycol (notamment nécrose tubulaire aiguë) ont été rarement signalées.

Les autres symptômes de toxicité du propylène glycol sont les suivants : manque de réactivité, tachypnée, tachycardie, sudation et toxicité pour le système nerveux central, notamment crises d'épilepsie et hémorragie intraventriculaire. Ces symptômes peuvent être attendus chez les patients avec insuffisance rénale et chez les enfants (voir également rubrique 4.4).

Utilisation abusive et addiction (voir rubrique 4.4)

L'utilisation de lorazépam, même aux doses thérapeutiques, peut induire une dépendance physique. Les symptômes rapportés après l'arrêt du traitement par benzodiazépine sont les suivants : maux de tête, douleurs musculaires, anxiété, tension, dépression, insomnie, agitation, confusion, irritabilité, sudation et symptômes de rebond (avec une amplification des symptômes qui ont conduit au traitement par benzodiazépine). Il peut être difficile de distinguer ces symptômes des symptômes initiaux pour lesquels le médicament a été prescrit.

Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, acouphènes, engourdissement et picotement dans les extrémités, sensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, mouvements involontaires, vomissements, hallucinations et convulsions.

Des convulsions peuvent survenir plus fréquemment chez les patients avec antécédents de convulsions ou chez les patients qui utilisent d'autres médicaments qui réduisent le seuil de convulsion, comme les antidépresseurs.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail :

4.9 Surdosage

Symptômes et traitement du surdosage

Comme pour les autres benzodiazépines, un surdosage n'entraîne pas de situation susceptible d'engager le pronostic vital, sauf en cas d'association avec d'autres médicaments inhibiteurs sur le système nerveux central (notamment l'alcool).

Pour le traitement du surdosage de tout médicament, il faut garder à l'esprit que le patient peut avoir pris différents médicaments.

Il convient de porter une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire en soins intensifs.

Un surdosage en benzodiazépine entraîne généralement différents degrés d'affaiblissement du système nerveux central, allant de la somnolence au coma. Dans les cas légers, les symptômes sont la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent survenir : ataxie, hypotension, hypotonie, dépression respiratoire, rarement coma (stades 1 à 3) et, très rarement, décès du patient.

Le flumazénil peut être utile comme antidote.

Lorazepam Macure contient du propylène glycol et du polyéthylène glycol en tant qu'excipients. Divers effets indésirables, tels que l'hyperosmolalité, l'acidose lactique, la dysfonction rénale (nécrose tubulaire aiguë), l'insuffisance rénale aiguë, la cardiotoxicité (arythmie, hypotension), les troubles du système nerveux central (dépression, coma, convulsions), la dépression respiratoire, la dyspnée, la dysfonction hépatique, la réaction hémolytique (hémolyse intravasculaire) et l'hémoglobinurie ou le dysfonctionnement organique multisystémique, ont été signalés à des doses élevées (500 mg/kg/jour ou plus) ou lors de l'utilisation prolongée du propylène glycol. Ce niveau d'exposition peut être atteint si la dose du produit dépasse significativement la dose recommandée (voir la rubrique 2 pour la teneur).

Les effets indésirables s'inversent généralement après sevrage du propylène glycol et, dans des cas plus sévères, suite à une hémodialyse.

Une surveillance médicale est nécessaire.

Des cas de toxicité (nécrose tubulaire aiguë, par exemple) ont également été signalés lors de l'utilisation de doses élevées de polyéthylène glycol.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés de la benzodiazépine, code ATC : N05BA06.

Le lorazepam est une benzodiazépine. Il est doté de propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Le mécanisme d'action exact des benzodiazépines n'a pas encore été entièrement élucidé. Elles semblent exercer leur activité par différents mécanismes. Les benzodiazépines exercent probablement leurs effets en se liant à des récepteurs spécifiques dans différents sites du système nerveux central. Par cette activité, ils renforcent l'inhibition synaptique ou présynaptique obtenue par l'acide gamma aminobutyrique, ou affectent directement les mécanismes responsables du déclenchement des potentiels d'action.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lorazépam injectable est rapidement et presque totalement absorbé lorsqu'il est administré par voie intramusculaire. Le pic de concentration plasmatique est atteint environ 60 à 90 minutes après l'administration intramusculaire.

Distribution

Après administration par voie intraveineuse, le volume de distribution moyen est d'environ 1,3 l/kg. Le lorazépam non lié traverse librement la barrière hémato-encéphalique par diffusion passive. À une concentration du lorazépam de 160 ng/ml, environ 92 % du lorazépam est lié aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

Le lorazépam est métabolisé via un processus simple en une seule étape pour former un métabolite glucuroconjugué pharmacologiquement inactif. Le risque d'accumulation après des administrations répétées est minime, ce qui offre une grande marge de sécurité. La clairance totale du lorazépam après administration d'une dose intraveineuse est d'environ 1,0-1,2 mg/min/kg.

Il n'existe aucun métabolite actif majeur.

D'après les études *in vitro*, de multiples enzymes UGT contribuent à la glucuroconjugaison hépatique du R-lorazépam et du S-lorazépam. Le R-lorazépam et le S-lorazépam ont tous deux été glucuroconjugués par l'UGT2B4, 2B7 et 2B15 ; d'autres enzymes UGT hépatiques et extra-hépatiques ont également contribué à la métabolisation du R-lorazépam et du S-lorazépam *in vitro*.

Élimination

La demi-vie d'élimination est d'environ 12 à 16 heures lors d'une administration par voie intramusculaire ou intraveineuse. Après administration d'une dose unique de 2 mg et 4 mg de lorazépam par voie intraveineuse dans de petites groupes de volontaires sains (n = 6 et n = 7 sujets, respectivement), il a été estimé que l'excrétion urinaire cumulée du lorazépam glucuroconjugué représentait plus de 80 % de la dose.

Populations particulières

Population pédiatrique

Nouveau-nés (de la naissance à l'âge de 1 mois) : Après administration d'une dose unique de 0,05 mg/kg (n = 4) ou 0,1 mg/kg (n = 6) de lorazépam par voie intraveineuse, la clairance totale moyenne normalisée selon le poids a été réduite de 80 % par rapport aux adultes sains, la demi-vie terminale a été multipliée par 3 et le volume de distribution a été réduit de 40 % chez les nouveau-nés en état d'asphyxie néonatale par comparaison avec les adultes sains. Tous les nouveau-nés avaient un âge gestationnel ≥ 37 semaines.

Aucune différence significative liée à l'âge n'a été constatée au niveau de la clairance normalisée selon le poids chez les enfants, les adolescents et les adultes, après observation de 50 enfants âgés de 2,3 à 17,8 ans. L'analyse pharmacocinétique de population concernant les patients pédiatriques (à l'exclusion des nouveau-nés) a également indiqué une pharmacocinétique similaire à celle notée chez les adultes.

Patients âgés

Après administration de doses uniques de 1,5 à 3 mg de lorazépam par injection intraveineuse, la clairance corporelle totale moyenne du lorazépam a été réduite d'environ 20 % chez les sujets âgés par comparaison avec les adultes plus jeunes.

Sexe

Le sexe n'a aucune influence sur la pharmacocinétique du lorazépam.

Insuffisance rénale

Dans les études pharmacocinétiques à dose unique menées chez des patients présentant une atteinte rénale allant de l'altération légère à l'insuffisance rénale, aucune modification significative de l'absorption, de la clairance ou de l'excrétion du lorazépam n'a été rapportée. L'hémodialyse n'a eu

aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du lorazépam sous forme inchangée mais a entraîné une élimination plasmatique substantielle du métabolite glucuroconjugué inactif.

Insuffisance hépatique

Aucune modification de la clairance du lorazépam n'a été rapportée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (hépatite, cirrhose alcoolique).

5.3 Données de sécurité préclinique

Non applicable.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Propylène glycol (E1250)
Polyéthylène glycol 400 (macrogol 400)
Alcool benzylique

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec des médicaments autres que ceux indiqués dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Non ouvert : 18 mois.

Stabilité après dilution :

Une stabilité chimique et physique effective a été démontrée pendant 1 heure entre 2 et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement, à moins que la méthode d'ouverture/dilution n'exclue tout risque de contamination microbienne. Si l'utilisation n'est pas immédiate, l'utilisateur est responsable de la durée et des conditions de conservation du médicament.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C). Conserver l'ampoule dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution/première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lorazepam Macure est conditionné en ampoule de verre transparent de type I (PE), d'une capacité de remplissage de 2 ml. Les ampoules sont placées dans des plateaux thermoformés en chlorure de polyvinyle, qui sont ensuite scellés par un film de protection transparent en PE.

Les plateaux en chlorure de polyvinyle sont insérés dans une boîte en carton avec une notice.

Boîtes de 5 et 10 ampoules de 1 ml de solution.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Lorazepam Macure est légèrement visqueux quand il est froid.

Administration intramusculaire :

Afin de faciliter l'administration intramusculaire, il est recommandé de diluer avec un volume égal d'une solution compatible, comme une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), une solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou de l'eau pour préparations injectables. Lorazepam Macure peut aussi être administré non dilué par injection profonde dans une masse musculaire importante.

Administration intraveineuse :

Pour une administration intraveineuse, Lorazepam Macure doit toujours être dilué avec un volume égal d'un des diluants suivants : solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), solution de glucose à 50 mg/ml (5 %) ou eau pour préparations injectables

La vitesse d'injection ne doit pas dépasser 2 mg/min. Avant l'administration, les médicaments parentéraux doivent être examinés visuellement pour détecter la présence de particules ou de changement de coloration. Ne pas utiliser la solution si sa couleur est anormale ou si un précipité est présent.

Instructions de dilution pour l'administration intraveineuse

Prélever la quantité désirée de Lorazepam Macure dans la seringue, puis extraire lentement le volume désiré de diluant. Reculer légèrement le piston pour disposer d'un espace de mélange supplémentaire. Mélanger immédiatement le contenu en retournant plusieurs fois la seringue jusqu'à obtention d'une solution homogène. Ne pas agiter afin d'éviter la formation de bulles d'air.

Lorazepam Macure ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments dans la même seringue. Ne pas utiliser si la solution présente un changement de couleur ou un précipité (voir rubrique 4.2). Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Copenhague NV
Danemark

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE590924

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04/10/2021
Date de dernier renouvellement : 23/05/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11/2025