

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Temesta 1 mg comprimés
Temesta 2,5 mg comprimés
Temesta Expidet 1,0 mg lyophilisats oraux
Temesta Expidet 2,5 mg lyophilisats oraux

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Temesta 1 mg : chaque comprimé contient 1 mg de lorazépam.
Temesta 2,5 mg : chaque comprimé contient 2,5 mg de lorazépam.
Temesta Expidet 1,0 mg : chaque lyophilisat oral contient 1 mg de lorazépam.
Temesta Expidet 2,5 mg : chaque lyophilisat oral contient 2,5 mg de lorazépam.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé de Temesta 1 mg contient 67,65 mg de lactose.
Chaque comprimé de Temesta 2,5 mg contient 132,925 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Temesta : comprimés. Administration par voie orale.
Temesta Expidet: lyophilisats oraux (comprimés à dissolution rapide). Administration par voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1. Traitement des troubles de l'anxiété ou, à court terme, réduction des symptômes d'anxiété ou de l'anxiété associée aux symptômes d'une dépression.

Temesta/Temesta Expidet est indiqué seulement si le trouble n'a pas répondu à un traitement non médicamenteux, et s'il est sévère ou invalidant, ou intolérable pour le patient. L'anxiété et la tension en rapport avec le stress de la vie quotidienne ne requièrent généralement pas un traitement par un anxiolytique.

2. Traitement de la composante anxieuse des états psychotiques et des dépressions sévères, dans le cas où une thérapie adjuvante est indiquée.

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie et la durée du traitement doivent être individualisées en fonction des symptômes et de la maladie sous-jacente. Le risque de dépendance peut augmenter avec la dose et la durée du traitement. Par conséquent, la dose efficace la plus basse doit être prescrite pendant la durée la plus courte et la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée fréquemment (voir rubrique 4.4).

L'arrêt brutal ou la diminution rapide de la dose de lorazépam après une utilisation continue peut provoquer des réactions de sevrage susceptibles d'engager le pronostic vital, et/ou des phénomènes de rebond. Par conséquent, le médicament doit être arrêté progressivement ou la posologie réduite (voir rubrique 4.4).

Durée du traitement

En général, le traitement, période d'arrêt progressif comprise, ne peut pas durer plus de deux à trois mois. Il ne peut pas être prolongé sans réévaluer la nécessité de le poursuivre.

Posologie

La dose quotidienne moyenne pour le traitement de l'anxiété est de 2 à 3 mg, répartis sur plusieurs prises. La dose quotidienne peut toutefois varier de 1 à 10 mg. La dose la plus élevée doit être prise au coucher.

Patients âgés ou affaiblis

En général, les patients âgés ou affaiblis, une dose de 1 à 2 mg/jour, répartie sur plusieurs prises, est recommandée au début du traitement. La dose peut être adaptée par la suite en fonction des besoins et de la tolérance (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Insuffisance hépatique ou rénale

Pour les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une altération de la fonction rénale, la dose doit être soigneusement adaptée en fonction de leurs réactions. Une dose moindre peut être suffisante chez ces patients.

Insuffisance respiratoire chronique

Les patients qui ont une insuffisance respiratoire chronique ont besoin d'une dose moindre ou moins fréquente. Ces patients doivent être suivis rigoureusement et la dose doit être soigneusement adaptée en fonction de leur réaction.

Mode d'administration

Les comprimés classiques de Temesta doivent être avalés avec de l'eau, ce qui n'est pas nécessaire avec les comprimés de Temesta Expidet.

4.3. Contre-indications

- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Hypersensibilité au lorazépam, aux benzodiazépines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance hépatique sévère.

Temesta/Temesta Expidet est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, sauf si son utilisation est limitée à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Il est préférable de ne pas administrer Temesta/Temesta Expidet aux enfants de moins de 12 ans. L'utilisation de Temesta/Temesta Expidet chez les enfants de moins de 6 ans est limitée à de rares indications spécifiques, après décision et sous la surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre).

La nécessité de poursuivre le traitement par Temesta/Temesta Expidet doit régulièrement être réévaluée. L'arrêt d'un traitement prolongé ou par des doses élevées de benzodiazépines doit toujours être progressif.

Les benzodiazépines peuvent masquer une dépression non diagnostiquée. Temesta/Temesta Expidet n'est pas le traitement de choix des troubles psychotiques et dépressifs, et il ne peut pas être utilisé seul sans un traitement antidépresseur approprié chez les patients dépressifs. Les benzodiazépines peuvent exercer un effet de désinhibition chez ces derniers, et libérer des tendances suicidaires. Pendant un traitement avec des benzodiazépines, y compris le lorazépam, une dépression préexistante peut s'exprimer ou s'aggraver.

Chez les patients associant l'anxiété à une dépression, il faut tenir compte de la possibilité d'une tentative de suicide. On ne peut pas leur prescrire Temesta/Temesta Expidet en grandes quantités.

L'anxiété peut être le symptôme de différentes autres affections. Il faut tenir compte du fait que la plainte peut se trouver en relation avec une autre affection physique ou psychiatrique sous-jacente, pour laquelle il existe un traitement plus spécifique.

Il faut signaler que chez les patients présentant des affections gastro-intestinales ou cardio-vasculaires à côté de l'anxiété, aucun effet favorable significatif de Temesta/Temesta Expidet sur la composante gastro-intestinale ou cardio-vasculaire n'a été établi.

Chez le patient épileptique, il importe d'être prudent lors d'un arrêt brutal du traitement aux benzodiazépines, car ceci peut provoquer des crises d'épilepsie.

Pour le traitement des patients atteints de glaucome à angle fermé, la prudence s'impose.

Les patients ayant une fonction rénale ou hépatique diminuée doivent être suivis minutieusement, et la dose doit être adaptée avec soin en fonction de leurs réactions. Chez ces patients, une dose plus faible peut être suffisante.

Ces mêmes mesures de précaution s'appliquent aussi aux patients âgés ou affaiblis qui peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets du lorazépam. Le lorazépam doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique susceptible d'augmenter le risque de chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population. Les patients âgés doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration).

Comme pour tous les médicaments qui dépriment le système nerveux central, l'usage des benzodiazépines peut provoquer ou aggraver une encéphalopathie hépatique; le lorazépam doit dès lors être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et/ou d'encéphalopathie (voir 4.3 Contre-indications).

La prudence est de rigueur en cas d'utilisation de lorazépam chez des patients avec une fonction respiratoire compromise (p.ex. broncho-pneumopathie chronique obstructive, syndrome d'apnée du sommeil). L'usage de benzodiazépines, y compris le lorazépam, peut provoquer une dépression respiratoire potentiellement fatale.

Risque dû à l'utilisation concomitante d'opioïdes :

L'utilisation concomitante de lorazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés avec les opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire lorazépam de façon concomitante avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi recommandation générale de dosage à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis pour les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce cadre, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aides-soignants (le cas échéant) d'être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Des réactions anaphylactique/anaphylactoïdes sévères ont été rapportées suite à l'utilisation de benzodiazépines.

Des cas d'angio-oedème affectant la langue, la glotte et le larynx ont été rapportés chez des patients après la première administration ou lors de prises subséquentes de benzodiazépines.

Quelques patients prenant des benzodiazépines ont présenté des symptômes additionnels comme dyspnée, occlusion de la gorge ou des nausées et vomissements.

Quelques patients ont eu besoin d'un traitement médical aux urgences.

Si l'angio-oedème affecte la langue, la glotte ou le larynx, une obstruction des voies aériennes peut se présenter et être fatale.

Les patients qui ont développé une angio-oedème après un traitement aux benzodiazépines ne peuvent plus jamais en recevoir.

Certains patients ont développé une dyscrasie sanguine sous traitement par benzodiazépines; une élévation des enzymes hépatiques a été observée chez d'autres. Si un traitement de longue durée est jugé cliniquement nécessaire, un contrôle régulier de la formule sanguine et de la fonction hépatique sont recommandés.

Un traitement par benzodiazépines peut s'accompagner d'une dégradation de la mémoire ou d'une amnésie antérograde temporaire. Si Temesta/Temesta Expidet est utilisé pour traiter l'insomnie résultant de l'anxiété, il faut tenir compte du risque d'amnésie antérograde, lorsque la durée d'effet du produit est selon toute probabilité plus longue que la période de sommeil prévue. Les patients doivent être sûrs de disposer d'une période de sommeil ininterrompue suffisante pour que l'effet du médicament puisse disparaître (p. ex. 7 à 8 heures).

Pendant un traitement avec des benzodiazépines, des réactions paradoxales ont parfois été rapportées telles qu'agitation, nervosité, irritabilité, agressivité, délires, crises de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses et comportement inadapté. De telles réactions se rencontrent plus souvent chez les enfants et les personnes âgées. Lorsqu'elles apparaissent, il faut arrêter le traitement.

Bien que l'hypotension ne survienne que rarement pendant un traitement avec des benzodiazépines, la prudence nécessaire est tout de même requise pour le traitement des patients chez lesquels une chute de la tension artérielle pourrait mener à des complications cardio-vasculaires ou cérébrovasculaires. Ceci est surtout important chez les patients plus âgés.

Les comprimés de Temesta contiennent du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Tolérance

Il est prouvé qu'une tolérance se développe aux effets sédatifs des benzodiazépines.

Dépendance

L'usage des benzodiazépines, y compris le lorazépam, peut conduire à une dépendance physique et psychique.

Si Temesta/Temesta Expidet est utilisé pour le traitement de l'anxiété, aux doses adéquates et pendant une courte période, alors, le risque de dépendance est faible. Ce risque augmente avec une dose plus élevée et une durée de traitement plus longue. Il est encore augmenté chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments et chez les patients qui présentent des troubles de la personnalité importants. Pour cette raison, l'usage de Temesta/Temesta Expidet doit être évité chez les patients présentant une dépendance à l'alcool ou aux médicaments.

En règle générale, les benzodiazépines ne doivent être prescrites que pour de courtes périodes (p.ex. 2 à 4 semaines). Une utilisation continue à long terme de lorazépam n'est pas recommandée.

Réactions de sevrage

Des symptômes de privation (tels que l'insomnie de rebond) peuvent survenir avec l'arrêt du traitement aux doses recommandées, déjà après une semaine de traitement. Les symptômes de sevrage, et surtout les plus sévères, surviennent plus souvent chez les patients traités durant une longue période à doses élevées. Les symptômes de sevrage sont toutefois également cités après l'arrêt d'un traitement de longue durée avec des benzodiazépines à doses thérapeutiques, surtout lorsque l'arrêt du traitement est brusque. Étant donné que le risque de symptômes de sevrage/de rebond est plus élevé lorsque l'arrêt est brusque, le traitement doit être arrêté de manière progressive.

L'arrêt brutal ou la diminution rapide de la dose de lorazépam après une utilisation continue peut provoquer des réactions de sevrage, susceptibles d'engager le pronostic vital. Ces réactions peuvent aller d'une légère dysphorie et d'une insomnie à un syndrome majeur pouvant inclure crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration excessive, tremblements et convulsions. Les signes et symptômes de sevrage aigu plus sévères, notamment les réactions pouvant engager le pronostic vital, ont inclus: delirium tremens, dépression, hallucinations, manie, psychose, crises d'épilepsie et suicidalité. Les convulsions/crises d'épilepsie peuvent survenir plus souvent chez les patients présentant des troubles convulsifs préexistants ou chez les patients prenant d'autres médicaments qui abaissent le seuil convulsif, comme les antidépresseurs.

Les symptômes suivants ont également été décrits : céphalées, anxiété, tension, impatiences, confusion et irritabilité, phénomènes de rebond, dysphorie, sensations vertigineuses, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, acouphènes, engourdissement et fourmillements aux extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique/modifications de la perception, mouvements involontaires, nausées, perte d'appétit, diarrhée, attaques de panique, myalgie/douleurs musculaires, agitation, palpitations, tachycardie, vertige, hyperréflexie, perte de la mémoire à court terme et hyperthermie.

Phénomènes de rebond: Les symptômes qui ont mené à la prescription du traitement par benzodiazépine réapparaissent de manière plus marquée. Ces symptômes peuvent être difficiles à distinguer des symptômes initiaux pour lesquels le médicament a été prescrit.

Toxicomanie

Le lorazépam peut donner lieu à des abus. Les patients présentant un risque particulier sont ceux qui ont des antécédents de toxicomanie et/ou d'alcoolisme.

La toxicomanie constitue un risque connu pour les benzodiazépines, et les patients doivent être surveillés en conséquence lorsqu'ils reçoivent du lorazépam. Les benzodiazépines peuvent faire l'objet de détournements. Des décès liés à des surdosages ont été rapportés lorsque les benzodiazépines étaient consommées avec d'autres dépresseurs du SNC, notamment des opioïdes, d'autres benzodiazépines, de l'alcool et/ou des substances illicites. Ces risques doivent être pris en compte lors de la prescription ou de la délivrance du lorazépam. Pour réduire ces risques, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et de conseiller les patients sur la conservation et l'élimination appropriées du médicament non utilisé afin d'éviter tout détournement (par exemple, par des amis ou des parents).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les effets sédatifs des benzodiazépines peuvent être potentialisés s'ils sont utilisés simultanément avec d'autres substances déprimant le système nerveux central tels que l'alcool, les barbituriques, les antipsychotiques, les sédatifs/hypnotiques, les anxiolytiques, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antihistaminiques sédatifs, les antiépileptiques et les anesthésiques (voir rubrique 4.4).

Opioïdes :

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés avec les opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès, en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. Le dosage et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limités (voir rubrique 4.4).

Des cas de stupeur excessive et de réduction significative de la fréquence respiratoire ont été rapportés, ainsi qu'une hypotension chez un seul patient après administration simultanée de lorazépam et de loxapine.

Des cas de sédation prononcée, de sialorrhée importante et d'ataxie ont été rapportés après administration simultanée de lorazépam et de clozapine.

L'utilisation simultanée d'acide valproïque augmente le risque de réactions psychotiques. L'administration concomitante de lorazépam et d'acide valproïque peut résulter en une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance du lorazépam, ce qui nécessite une réduction de 50% de la dose du lorazépam.

L'administration concomitante de lorazépam et de probénécide peut entraîner un début d'action plus rapide ou un effet prolongé du lorazépam suite à l'allongement de la demi-vie et la diminution de la clairance totale. Les doses de lorazépam doivent être réduites d'environ 50% en cas d'administration simultanée avec du probénécide.

Les produits qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier les cytochromes P450) peuvent renforcer l'activité des benzodiazépines.

La théophylline est un antagoniste des benzodiazépines. L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire les effets sédatifs des benzodiazépines, y compris le lorazépam.

Aucune interaction avec les analyses de laboratoire n'a été observée ou rapportée, lors d'un traitement avec Temesta/Temesta Expidet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les benzodiazépines, y compris le lorazépam, ne peuvent pas être utilisées pendant la grossesse, surtout dans les premier et dernier trimestres. Si la substance est prescrite à une femme en âge de procréer, il faut la prévenir qu'elle doit contacter son médecin afin d'arrêter le traitement si elle désire une grossesse ou si elle pense être enceinte.

Diverses études ont suggéré un risque accru d'anomalies congénitales associé à l'utilisation de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse.

Des échantillons de sang de cordon ombilical indiquent que les benzodiazépines et leurs dérivés métaboliques glucuronés traversent le placenta humain. Il est établi que les nourrissons de mères ayant été traitées avec des benzodiazépines durant plusieurs semaines ou plus avant l'accouchement peuvent présenter des symptômes de sevrage durant la période postnatale. De même, les nouveau-nés dont la mère avait pris des benzodiazépines durant la phase tardive de la grossesse ou au cours de l'accouchement, peuvent présenter des symptômes tels que hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, problèmes d'alimentation et une diminution de la réaction métabolique aux basses températures.

Chez les nouveau-nés, la conjugaison du lorazépam semble ralentie. Le glucuronide peut être décelé pendant plus de sept jours dans les urines. La glucuronocombinaison du lorazépam peut inhiber la conjugaison de la bilirubine et une hyperbilirubinémie peut en résulter chez le nouveau-né.

Allaitement

Le lorazépam a été détecté dans le lait maternel. Temesta/Temesta Expidet ne peut dès lors pas être administré aux femmes qui allaitent, à moins que le médecin ne juge que les avantages attendus pour la mère compensent les risques possibles pour l'enfant.

Une sédation et une incapacité à téter ont été observées chez des nourrissons de mères allaitant prenant des benzodiazépines. Les nourrissons de mères allaitant doivent rester sous surveillance quant aux effets pharmacologiques (y compris la sédation et l'irritabilité).

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

Comme tous les patients utilisant des médicaments dotés d'un effet de dépression du système nerveux central, les patients sous lorazépam doivent être prévenus qu'ils ne peuvent pas se servir de machines dangereuses ou conduire des véhicules jusqu'à ce qu'il soit établi que Temesta/Temesta Expidet ne provoque pas chez eux de la somnolence ou des vertiges. Les patients doivent être informés que, étant donné que la tolérance à l'alcool et à d'autres produits déprimant le système nerveux central diminue sous l'influence de Temesta/Temesta Expidet, l'usage de ces produits doit être évité ou limité.

Il faut tenir compte de la possibilité de diminution de l'attention lorsque les patients n'ont pas dormi assez longtemps après avoir pris des benzodiazépines.

4.8. Effets indésirables

Les éventuels effets indésirables sont généralement observés au début de la thérapie par les benzodiazépines. En général, ils s'atténuent ou disparaissent lorsque l'on continue le traitement, ou lorsque l'on diminue la dose.

Les effets indésirables suivants peuvent se manifester :

très fréquent ($\geq 1/10$)

fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)

peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

très rare ($< 1/10\ 000$)

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée

Dyscrasie sanguine y compris thrombocytopénie, agranulocytose, pancytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée

Réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée

SIADH

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée

Hyponatrémie, modification de l'appétit

Affections psychiatriques

Indifférence émotionnelle, désinhibition, euphorie, idées suicidaires/tentative de suicide.

Des réactions paradoxales incluant anxiété, agitation, nervosité, irritabilité, excitation, hostilité, agressivité, délire, colères, troubles du sommeil/insomnie, cauchemars, stimulation sexuelle, hallucinations, psychose et comportement inapproprié ont été décrites pendant des traitements par benzodiazépines. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les personnes âgées.

Fréquent

Confusion, dépression, mise à jour d'une dépression préexistante masquée

Peu fréquent

Modification de la libido, impuissance, diminution de l'orgasme

Fréquence indéterminée

Diminution de la vigilance, toxicomanie, pharmacodépendance

Affections du système nerveux

Une certaine perte d'efficacité de l'effet sédatif et hypnotique des benzodiazépines peut se développer après une utilisation répétée pendant plusieurs semaines.

Les effets des benzodiazépines sur le système nerveux central dépendent de la dose, avec une dépression du SNC plus importante à doses élevées.

Très fréquent

Sédation, étourdissements

Fréquent

Ataxie

Fréquence indéterminée

Symptômes extrapyramidaux, tremblements, vertiges, dysarthrie/trouble de l'élocution, céphalées, convulsions/crises convulsives, amnésie ou diminution de la mémoire, coma, somnolence, attention/concentration perturbée, problèmes d'équilibre.

Affections oculaires

Fréquence indéterminée

Troubles de la vue y compris diplopie et vision trouble

Affections cardiaques et vasculaires

Fréquence indéterminée

Hypotension

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée

Dépression respiratoire, apnée, aggravation de l'apnée du sommeil, aggravation d'une maladie pulmonaire obstructive.

L'ampleur de la dépression respiratoire avec les benzodiazépines est dose-dépendante, avec une dépression plus importante à doses élevées.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent

Nausées, vomissements

Fréquence indéterminée
Constipation

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée
Augmentation de la bilirubine, ictère

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

Fréquence indéterminée
Réactions cutanées allergiques, alopecie, angio-oedème

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent
Faiblesse musculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent
Fatigue

Fréquent
Asthénie

Fréquence indéterminée
Syndrome de sevrage médicamenteux, Hypothermie

Investigations

Fréquence indéterminée
Augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline

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 :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES, Madou (site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@afmps.be).

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Dans le traitement du surdosage de quelque médicament que ce soit, il faut toujours garder à l'esprit que le patient a pu en ingérer plusieurs.

Il ressort de l'expérience post-commercialisation, que les surdosages au lorazépam ont eu lieu principalement en combinaison avec l'alcool et/ou d'autres médicaments. Une intoxication aux

benzodiazépines, en combinaison avec d'autres médicaments sédatifs, avec l'alcool ou en cas d'existence d'une pathologie sous-jacente, peut être fatale.

Symptômes :

Le surdosage avec des benzodiazépines se manifeste généralement par une dépression du système nerveux central. Les symptômes peuvent varier en gravité et comportent somnolence, confusion mentale, léthargie, dysarthrie, ataxie, réactions paradoxales, hypotension, hypotonie, dépression respiratoire, dépression cardiovasculaire, coma (stades 1 à 3) et décès du patient.

Traitement :

Les mesures générales symptomatiques et de support sont recommandées; il convient de surveiller les signes vitaux.

Lors d'un surdosage récent, on peut provoquer des vomissements; cependant, s'il existe un risque d'aspiration, il n'est pas recommandé d'induire le vomissement.

Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué peu de temps après l'ingestion ou chez les patients symptomatiques. L'administration de charbon activé peut aussi être utile pour diminuer l'absorption du médicament. L'hypotension est improbable, mais elle peut être traitée par noradrénaline.

Le lorazépam se prête mal à la dialyse. Le glucuronide du lorazépam, le métabolite inactif, peut être fortement dialysable.

Le flumazénil, antagoniste des benzodiazépines, peut être utilisé chez les patients hospitalisés en complément – non à la place – d'une prise en charge adéquate d'un surdosage aux benzodiazépines. Il faut d'abord se référer à l'information de produit du flumazénil. L'utilisation du flumazénil est contre-indiquée chez les patients sous antidépresseurs tricycliques, ainsi qu'en cas d'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer des convulsions, et en cas d'anomalies de l'ECG telles qu'un allongement de l'espace QRS ou de l'espace QT (laissant suspecter une utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques). Le médecin doit être conscient du risque de crises convulsives en association avec un traitement par flumazénil, en particulier chez les utilisateurs de benzodiazépines de longue date et en cas de surdosage avec des antidépresseurs tricycliques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le lorazépam est une 1,4-benzodiazépine. Sa dénomination chimique est le 7-chloro-5-(ochlorophényl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazépine-2-one.

Classe pharmacothérapeutique : benzodiazépine, anxiolytique; code ATC : N05BA06.

Le lorazépam est une benzodiazépine. Il possède des propriétés anxiolytiques, sédatives et hypnotiques. Le mécanisme d'action exact des benzodiazépines n'est pas encore totalement éclairci. Elles semblent exercer leur activité par différents mécanismes. Les benzodiazépines exercent probablement leurs effets par fixation aux récepteurs spécifiques en différents endroits du système nerveux central. Elles renforcent ainsi l'inhibition synaptique ou présynaptique réalisée par l'intervention de l'acide gamma-aminobutyrique, ou exercent une action directe sur les mécanismes inducteurs des potentiels d'action.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration orale, le lorazépam est rapidement et pratiquement totalement absorbé. Les pics de concentration plasmatique sont atteints deux heures environ après administration. Dans le plasma humain, la demi-vie d'élimination moyenne du lorazépam non conjugué s'élève à environ 12 à 16 heures. Aux concentrations thérapeutiques, le lorazépam se lie pour environ 90% aux protéines plasmatiques. Les concentrations plasmatiques du lorazépam sont proportionnelles à la dose administrée.

Les comprimés Expidet consistent en une forme d'administration lyophilisée à usage oral. Ils présentent des propriétés de dissolution rapide au contact de la salive et peuvent donc être avalés sans eau.

Aucune accumulation excessive du produit n'a été observée après administration répétée à des volontaires sains. Le lorazépam est principalement métabolisé par glucuroconjugaison, avec formation du glucuronide inactif. Le lorazépam n'a pas de métabolites actifs. 70 à 75% de la dose sont excrétés par voie urinaire sous forme de glucuronide. L'hydroxylation du lorazépam est négligeable. Il ne sert pas non plus de substrat aux enzymes N-déalkylantes du système du cytochrome P450.

L'âge n'a pas d'effet clinique significatif sur la cinétique du lorazépam. Une étude a rapporté une baisse statistiquement significative de la clairance totale chez des patients plus âgés, mais la demi-vie d'élimination n'a pas subi d'influence significative.

Chez les patients présentant une altération légère à modérée de la fonction hépatique (hépatite, cirrhose par abus d'alcool), aucun changement significatif de la clairance du lorazépam n'a été constaté.

Dans les études de pharmacocinétique au cours desquelles une dose unique a été donnée à des patients atteints d'insuffisance rénale à différents degrés, de l'altération légère à l'insuffisance complète, aucun changement significatif de l'absorption, de la clairance ou de l'excrétion n'a été observé. L'élimination du métabolite inactif, le glucuronide, était significativement diminuée. Dans une étude au cours de laquelle le lorazépam a été administré de manière subchronique à 2 patients atteints d'insuffisance rénale chronique, une diminution de l'élimination du lorazépam a été rapportée. Elle s'accompagnait d'un allongement de la demi-vie d'élimination. L'hémodialyse n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du lorazépam non métabolisé, mais elle a bien provoqué une clairance substantielle du glucuronide inactif du plasma.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée, de carcinogenèse, de mutagenèse et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Temesta 1 mg : lactose, cellulose microcristalline, polacriline de potassium, stéarate de magnésium.
Temesta 2,5 mg : lactose, cellulose microcristalline, polacriline de potassium, stéarate de magnésium, jaune de quinoléine (E104), oxyde de fer (E172).
Temesta Expidet 1,0 mg : mannitol, gélatine.
Temesta Expidet 2,5 mg : mannitol, gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Temesta 1 mg et Temesta 2,5 mg : 2 ans.
Temesta Expidet 1,0 mg et Temesta Expidet 2,5 mg : 3 ans.

Ne pas utiliser Temesta/Temesta Expidet après la date de péremption figurant sur l'emballage après EXP. Les deux premiers chiffres indiquent le mois, les derniers chiffres, l'année de péremption.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Temesta 1 mg: emballages de 20 et 50 comprimés en flacon et en plaquettes. Emballages de 100 ou 500 comprimés en doses unitaires.

Temesta 2,5 mg: emballages de 20 et 50 comprimés en plaquettes. Emballages de 100 ou 500 comprimés en doses unitaires.

Temesta Expidet 1,0 mg : emballages de 20 et 50 lyophilisats oraux en plaquettes. Emballages de 500 lyophilisats oraux en doses unitaires.

Temesta Expidet 2,5 mg : emballages de 10, 20 et 50 lyophilisats oraux en plaquettes. Emballages de 500 lyophilisats oraux en doses unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Pfizer NV/SA – Boulevard de la Plaine 17 – 1050 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Temesta 1 mg : BE158304 (plaquettes et doses unitaires), BE022242 (flacons)

Temesta 2,5 mg : BE022233

Temesta Expidet 1,0 mg : BE134075

Temesta Expidet 2,5 mg : BE134084

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

A. Date de première autorisation : Temesta : 22 octobre 1970.
Temesta Expidet : 05 mai 1986.

B. Date de renouvellement de l'autorisation : Temesta : 22 octobre 2010.
Temesta Expidet : 22 octobre 2010.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 03/2023