

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lorazepam EG 1 mg comprimés
Lorazepam EG 2,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lorazepam EG 1 mg comprimés: Chaque comprimé contient 1 mg de lorazépam.
Excipients à effet notoire: Chaque comprimé contient 104 mg de lactose et 12 mg de l'amidon de blé.

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés: Chaque comprimé contient 2,5 mg de lorazépam.
Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 175 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Lorazepam EG 1 mg comprimés:

Comprimés blancs, ronds et plats avec une barre de cassure.

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés:

Comprimés jaunes, ronds et plats avec une barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

1. Pour le traitement des états d'anxiété ou le traitement passager des symptômes liés à l'anxiété.
Lorazepam EG est uniquement conseillé si la crise d'anxiété ne peut pas être résolue par un traitement non médical et lorsque la crise d'anxiété est sévère, invalidante ou insupportable pour le patient.
L'anxiété et la tension, voisins du stress de la vie quotidienne, n'exigent en général pas de traitement par anxiolytique.
2. Pour le traitement des composants de l'anxiété lors d'états psychotiques et de dépression sévère en plus de la thérapie complémentaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie et la durée du traitement doivent être adaptées individuellement chez chaque patient. Il convient de prescrire la dose efficace la moins élevée durant la période la moins longue possible. En général, le traitement ne peut pas durer plus de deux à trois mois, en ce compris la fin progressive de la prise du médicament. Le traitement ne peut pas être prolongé sans qu'il y ait évaluation de la nécessité de sa poursuite. Le traitement doit être interrompu petit à petit pour réduire le risque d'état de manque ou de rebond.

Chez les patients plus âgés ou affaiblis et/ou les patients présentant des déficiences hépatiques ou rénales ou une insuffisance respiratoire chronique, une dose moins importante ou prise moins fréquemment s'avère suffisante.

Ces patients doivent être étroitement suivis et la dose doit être adaptée très précisément en fonction de leurs réactions.

La dose moyenne du traitement de l'anxiété est de 2 à 3 mg par jour, partagée en plusieurs prises. La dose peut toutefois varier entre 1 à 10 mg par jour. La dose la plus élevée doit être prise avant le coucher.

Patients âgés et affaiblis

Chez les patients âgés et affaiblis, réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la dose au besoin et en fonction de la tolérance (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). On conseille au début du traitement une dose de 1 à 2 mg par jour, partagée en plusieurs prises. La dose peut être adaptée pendant le déroulement du traitement en fonction des besoins et de la tolérance.

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 sont pris par voie orale, avec un peu d'eau.

4.3 Contre-indications

Lorazepam EG est contre-indiqué chez les patients souffrant:

- hypersensibilité au lorazepam ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- du syndrome d'apnée du sommeil
- d'insuffisance respiratoire sévère
- d'hypersensibilité connue aux benzodiazépines
- de myasthénie sévère
- d'insuffisance hépatique sévère

Lorazepam EG est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans, excepté si son usage est limité à de rares indications bien précises, après décision et sous surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Population pédiatrique

Il est conseillé de ne pas administrer Lorazepam EG à des enfants de moins de 12 ans. L'utilisation du Lorazepam EG chez les enfants de moins de 6 ans est limitée à de rares indications bien précises, après décision et sous surveillance d'un spécialiste (neuropédiatre, psychiatre).

La nécessité de poursuivre le traitement par Lorazepam EG doit être régulièrement évaluée. L'arrêt d'un traitement de longue durée ou d'un traitement avec de fortes doses de benzodiazépines doit toujours se faire graduellement.

Les benzodiazépines peuvent dissimuler une dépression sous-jacente non diagnostiquée. Lorazepam EG n'est pas conseillé comme traitement de première ligne des troubles psychotiques et des dépressions. Il ne peut pas être utilisé sans traitement antidépresseur adéquat chez les patients dépressifs. Les benzodiazépines peuvent exercer chez ceux-ci un effet désinhibant et déclencher des tendances

suicidaires. Durant un traitement par benzodiazépines, notamment par lorazépam, une dépression préexistante peut devenir évidente ou s'aggraver.

Chez les patients où l'anxiété est associée à une dépression, les tentatives de suicide doivent être prises en compte. On ne peut pas leur prescrire de quantités importantes de Lorazepam EG.

L'angoisse peut être le symptôme d'autres affections. On doit tenir compte du fait que le sujet de plainte peut être lié à une autre affection physique ou psychiatrique sous-jacente, pour laquelle il existe un traitement plus spécifique.

Il faut être conscient qu'aucun effet positif significatif n'a été démontré sur l'aspect gastro-intestinal ou cardiovasculaire chez les patients qui souffrent, outre d'angoisse, d'affections gastro-intestinales ou cardiovasculaires.

La prudence est de rigueur lors de l'arrêt brusque d'un traitement par benzodiazépines chez des patients épileptiques car cela pourrait provoquer des crises d'épilepsie.

Il convient de faire preuve de prudence lors de l'utilisation du médicament par des patients qui souffrent d'un glaucome à angle fermé.

Les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique doivent être étroitement suivis et la posologie doit être adaptée en fonction de leurs réactions. Chez ces patients, une plus faible dose peut suffire. Les mêmes règles s'appliquent aussi aux patients affaiblis, parce qu'ils peuvent présenter une plus grande sensibilité aux effets du Lorazepam EG.

Sujets âgés

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).

Comme pour tous les médicaments qui inhibent le fonctionnement du système nerveux central, l'utilisation de benzodiazépines peut provoquer ou aggraver une encéphalopathie hépatique. Le lorazépam doit dès lors être employé avec prudence chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère et/ou une encéphalopathie (voir rubrique 4.3).

La prudence est de mise lorsque l'on utilise le lorazépam chez des patients souffrant d'une diminution de la fonction respiratoire (par exemple une broncho-pneumopathie chronique obstructive, un syndrome d'apnée du sommeil). L'usage de benzodiazépines, dont le lorazépam, peut provoquer une dépression respiratoire pouvant être mortelle.

Des réactions anaphylactique/anaphylactoides 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 un angio-oedème après un traitement aux benzodiazépines ne peuvent plus jamais en recevoir.

Certains patients ont développé une dyscrasie sanguine lors du traitement par benzodiazépines; une hausse du nombre d'enzymes hépatiques a été observée chez certains. Si l'on estime un traitement de longue durée cliniquement nécessaire, un contrôle régulier de la formule sanguine et de la fonction hépatique s'impose.

Un traitement par benzodiazépines peut être accompagné d'une diminution de la mémoire ou d'une amnésie antérograde passagère. Si Lorazepam EG est utilisé pour traiter l'insomnie suite à de l'angoisse, il faut tenir compte du risque d'amnésie antérograde, étant donné que la durée d'effet du produit est, très probablement, plus longue que la période de sommeil prévue. Les patients doivent veiller à disposer

d'une période de sommeil ininterrompue suffisamment longue pour que l'effet du médicament puisse disparaître (par exemple 7 à 8 heures).

Pendant un traitement par benzodiazépines, des réactions paradoxales peuvent se produire, notamment de l'agitation, de la nervosité, de l'irritation, de l'agressivité, du delirium, des accès de colère, des cauchemars, des hallucinations, des psychoses et des comportements inadaptés. Ces réactions apparaissent plus souvent chez les enfants et chez les personnes âgées. Lorsque ces réactions se produisent, il convient d'arrêter le traitement.

Bien qu'il soit rare de voir de l'hypotension se produire pendant un traitement par benzodiazépines, la prudence est de mise lors du traitement de patients chez qui une chute de la tension artérielle peut provoquer des complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. C'est particulièrement important pour les patients plus âgés.

Abus et dépendance

L'usage de benzodiazépines, dont le lorazépam, peut provoquer une dépendance physique et psychique. Si Lorazepam EG est utilisé pour le traitement de l'anxiété en doses adéquates et pendant une courte période, le risque d'accoutumance est limité. Ce risque augmente lorsque les doses sont plus importantes et lorsque la période de traitement est plus longue. Il augmente aussi chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments, ainsi que chez les patients qui présentent de graves problèmes de personnalité. Pour ces raisons, l'utilisation de Lorazepam EG doit être évitée chez les patients qui montrent une dépendance à l'alcool ou aux médicaments. En général, les benzodiazépines peuvent uniquement être prescrites pour de courtes périodes (par exemple 2 à 4 semaines). Un usage prolongé du lorazépam n'est pas conseillé.

En cas de dépendance physique, une interruption brutale du traitement peut s'accompagner d'un état de manque (voir rubrique 4.8). L'état de manque (comme l'insomnie et le rebond) peut apparaître lors de l'interruption d'un traitement avec la posologie recommandée, déjà après une semaine de traitement. L'état de manque, surtout lorsqu'il est important, apparaît souvent chez les patients qui ont été traités à de fortes doses pendant une période prolongée. Toutefois, l'état de manque se manifeste aussi après l'interruption d'un traitement de longue durée par benzodiazépines en doses thérapeutiques, surtout quand l'interruption du traitement est brutale. Étant donné que le risque d'état de manque/de symptôme de rebond est plus important quand l'interruption est brutale, la thérapie doit être arrêtée progressivement.

Il a été démontré qu'une diminution de l'effet calmant des benzodiazépines peut se développer. Le lorazépam présente un risque de dépendance, surtout chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments.

Risque de l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Lorazepam EG et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Lorazepam EG avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision a été prise de prescrire Lorazepam EG en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible sera utilisée et la durée du traitement sera la plus courte possible (voir aussi la recommandation posologique générale dans la rubrique 4.2).

Les patients doivent être étroitement suivis au niveau des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans cette optique, il est vivement recommandé d'informer les patients et leurs prestataires de soins (lorsque d'application) d'être conscients de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Lorazepam EG contient 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 Lorazepam EG.

Lorazepam EG 1 mg contient de l'amidon de blé

Lorazepam EG 1 mg contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie cœliaque. Un comprimé ne contient pas plus de 1,18 microgrammes de gluten. Si vous avez une allergie au blé (différente de la maladie cœliaque), vous ne devez pas prendre Lorazepam EG 1 mg.

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

En cas d'administration simultanée de lorazépam et de médicaments qui exercent un effet inhibiteur sur le système nerveux central, la prudence est de mise en raison du risque de potentialisation. Parmi ces produits, on trouve l'alcool, des barbituriques, des antipsychotiques, des sédatifs/hypnotiques, des anxiolytiques, des antidépresseurs, des analgésiques, des narcotiques, des antihistaminiques sédatifs, des anti-épileptiques et des anesthésiques.

Des cas de stupeur excessive et de diminution significative de la fréquence respiratoire ont été rapportés ainsi que d'hypotension chez un seul patient après administration simultanée de lorazépam et de loxapine.

Des cas de sédation extrême, de sialorrhée et d'ataxie ont été signalés après administration simultanée de lorazépam et de clozapine.

L'administration simultanée de benzodiazépines et d'acide valproïque augmente le risque de réactions psychotiques. L'administration simultanée de benzodiazépines et d'acide valproïque peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques et une diminution de la clairance de lorazépam, ce qui exige une diminution de la dose de lorazépam à 50%.

L'utilisation simultanée de lorazépam et de probénécide peut provoquer une accélération ou un ralentissement de l'effet du médicament en allongeant la demi-vie et en diminuant la clairance totale. Il faut diminuer de moitié la dose de lorazépam si l'on administre en même temps du probénécide.

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

La théophylline est un antagoniste des benzodiazépines. L'administration de théophylline ou d'aminophylline peut réduire l'effet calmant des benzodiazépines, dont le lorazépam.

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été observée ou rapportée, suite à un traitement par Lorazepam EG.

Opioïdes

L'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme Lorazepam EG avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets déresseurs du système nerveux central. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les benzodiazépines, dont le lorazépam, ne peuvent pas être utilisées pendant la grossesse, surtout pas durant les premier et dernier trimestres. Si ce médicament est prescrit à des femmes en âge de procréer, elles doivent être averties de la nécessité de contacter leur médecin et d'arrêter le traitement si elles envisagent une grossesse ou pensent être enceintes.

Diverses études ont révélé un risque croissant d'anomalies congénitales associées à l'usage de benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse.

Chez l'homme, des échantillons de sang provenant du cordon ombilical montrent un transfert de benzodiazépines et de leurs métabolites glucuronides par le placenta. Il est établi que les nouveau-nés dont les mères se sont vues administrer des benzodiazépines, pendant plusieurs semaines ou plus encore avant l'accouchement, peuvent manifester un état de manque pendant la période postnatale. Les nouveau-nés dont les mères ont pris des benzodiazépines pendant la phase finale de la grossesse ou au moment de l'accouchement peuvent manifester des symptômes tels que de l'hypoactivité, de l'hypotonie, de l'hypothermie, une dépression respiratoire, de l'apnée, des troubles alimentaires, une réduction de la réponse métabolique au froid.

Chez les nouveau-nés, il semble que la conjugaison du lorazépam est inhibée. On peut retrouver des traces de glucuroconjugué pendant plus de sept jours dans l'urine. Enfin, la conjugaison du lorazépam à de l'acide glucuronique peut inhiber la conjugaison de la bilirubine, provoquant une hyperbilirubinémie chez le nouveau-né.

Allaitement

Le lorazépam se détecte dans le lait maternel. Lorazepam EG ne peut dès lors pas être administré à des femmes qui allaitent, sauf si le médecin pense que les avantages pour la mère l'emportent sur les risques potentiels pour le nourrisson.

On observe une sédation et une incapacité à téter chez les nouveau-nés dont la mère est traitée par benzodiazépines. Les nourrissons de mères qui allaitent doivent être suivis en matière d'effets pharmacologiques (notamment, quant à la sédation et l'irritabilité).

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

Comme pour toutes les benzodiazépines, il convient de faire preuve de prudence, pendant un traitement par Lorazepam EG, lors de la conduite de véhicules ou de la manœuvre de machines car de la somnolence et des vertiges peuvent se produire.

Les patients doivent être avertis que la tolérance à l'alcool et à d'autres médicaments qui exercent un effet inhibiteur sur le système nerveux centrale diminue sous l'effet du Lorazepam EG. L'utilisation de ces produits doit être évitée ou limitée.

On doit tenir compte de la possibilité d'une réduction de l'attention si les patients n'ont pas dormi suffisamment longtemps après avoir pris des benzodiazépines.

4.8 Effets indésirables

Si des effets indésirables éventuels se produisent, c'est principalement au début du traitement. Ils disparaissent en général durant le déroulement du traitement ou quand on adapte la posologie.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire:

Très fréquent (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10)

Fréquent (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

Peu fréquent (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

Rare (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)

Très rare (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

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

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée: dyscrasie sanguine, notamment la thrombocytopénie, l'agranulocytose, la pancytopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée: réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques/ anaphylactoïdes.

Affections endocriniennes

Fréquence indéterminée: syndrome de l'« inappropriate ADH secretion » (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.

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: des problèmes de vue, notamment de la diplopie et une vision trouble.

Affections vasculaires

Fréquence indéterminée: hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée: dépression respiratoire, apnée, aggravation du syndrome de l'apnée durant le sommeil, aggravation d'une affection pulmonaire obstructive.

La conséquence de la dépression respiratoire due aux benzodiazépines est fonction de la posologie, une dépression importante se présentant lors de fortes doses.

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.

Affections généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent: fatigue.

Fréquent: asthénie.

Fréquence indéterminée: hypothermie.

Investigations

Fréquence indéterminée: augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline.

Abus et dépendance

L'usage de benzodiazépines, dont le lorazépam, peut provoquer une dépendance physique et psychique. Ce risque augmente lorsque les doses sont plus importantes et lorsque la période de traitement est plus

longue. Il augmente aussi chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme ou d'abus de médicaments, ainsi que chez les patients qui présentent de graves problèmes de personnalité. Les états de manque, en particulier les plus sévères, sont plus fréquents chez les patients qui sont traités durant une période plus longue à forte dose. Des états de manque ont toutefois été aussi rapportés après l'interruption d'un traitement de longue durée par benzodiazépines en doses thérapeutiques, surtout si l'interruption du traitement est brutale.

Les symptômes observés après l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines comportent des maux de tête, des douleurs musculaires, de l'angoisse, de la tension, de la dépression, de l'insomnie, de la nervosité, de l'agitation, de la confusion, de l'irritabilité, de la transpiration, de la dysphorie, des vertiges et un effet rebond qui fait réapparaître en les renforçant les symptômes qui ont motivé le traitement par benzodiazépines. Ces symptômes semblent difficilement se distinguer des symptômes initiaux pour lesquels les médicaments ont été prescrits.

Dans des cas sévères, les symptômes suivants peuvent se produire: perte du sens de la réalité, dépersonnalisation, hyperacousie, bourdonnements d'oreilles, insensibilité et excitations cutanées aux extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, changement de la perception, mouvements involontaires, vomissements, nausées, diarrhée, perte de l'appétit, crampes abdominales, hallucinations, délires, convulsions, tremblements, crises de panique, vertige, hyperréflexion, perte de la mémoire à court terme, hyperthermie, palpitations, tachycardie.

Les convulsions peuvent se présenter plus souvent chez des patients qui ont des convulsions dans l'anamnèse ou chez les patients qui utilisent d'autres médicaments qui réduisent le seuil des convulsions, 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:

Belgique

AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex

Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87

Fax: (+33) 3 83 65 61 33

E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

Allée Marconi – Villa Louvigny

L-2120 Luxembourg

Tél.: (+352) 2478 5592

Fax: (+352) 2479 5615

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

En cas de traitement d'un surdosage par médicament, on doit toujours prendre en compte le fait que le patient peut avoir absorbé plusieurs médicaments.

Une expérience post-marketing semble prouver que les surdosages par lorazépam se produisent principalement lorsque ce dernier est associé à de l'alcool ou d'autres médicaments. Un empoisonnement par benzodiazépines, associées à d'autres sédatifs, à de l'alcool ou en cas de pathologie sous-jacente peut être mortel.

Symptômes

Un surdosage par benzodiazépines se manifeste en général par une dépression du système nerveux central. Les symptômes peuvent avoir une gravité variable et comprennent la somnolence, la confusion mentale, la léthargie, la dysarthrie, l'ataxie, les réactions paradoxales, l'hypotension, l'hypotonie, la dépression respiratoire, la dépression cardiovasculaire, le coma (stade 1 à 3) et le décès du patient.

Traitement

Les mesures d'appui et symptomatiques générales sont recommandées: il est conseillé de suivre les fonctions vitales.

S'il s'agit d'un surdosage récent, on peut susciter un réflexe vomitif; toutefois, s'il y a risque d'aspiration, il est déconseillé de susciter ce type de réflexe.

Un lavage d'estomac peut être effectué en cas de surdosage récent ou chez des patients symptomatiques. L'administration de charbon actif peut aussi être utilisée pour réduire l'absorption du médicament. Une hypotension est peu vraisemblable, mais elle peut être traitée par noradrénaline.

Le lorazépam ne se prête pas bien à la dialyse. Le glucuronide du lorazépam, un métabolite inactif, est bien dialysé.

Le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, peut être utilisé chez des patients hospitalisés en complément - et non en remplacement - d'un traitement adéquat en cas d'overdose par benzodiazépines. Il faut d'abord s'informer sur le flumazénil. L'utilisation du flumazénil est contre-indiquée chez les patients traités par antidépresseurs tricycliques, en cas d'utilisation simultanée de médicaments qui peuvent provoquer des convulsions et en cas d'anomalies de l'ECG, telles qu'un élargissement du complexe QRS et un allongement de l'espace QT (qui laisse présager la prise simultanée d'antidépresseurs tricycliques). Le médecin doit être conscient du risque de convulsions, associé au traitement par flumazénil, surtout chez les utilisateurs de longue durée de benzodiazépines et en cas d'overdose par antidépresseurs tricycliques.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: dérivé de la benzodiazépine, code ATC: N05BA06

Le lorazépam est le 7-chloro-5-(o-chloro-phenyl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4benzodiazépine-2-one.

Le lorazépam appartient à la classe des benzodiazépines. Les benzodiazépines possèdent des propriétés anxiolytiques, hypnotiques et myorelaxantes. Le mécanisme d'action sous-jacent des benzodiazépines n'est pas encore totalement élucidé, mais il semble se passer de manière complexe.

Les benzodiazépines exercent probablement leur action en se liant à des récepteurs spécifiques à différents endroits du système nerveux central, soit par un renforcement de l'effet d'inhibition synaptique ou présynaptique qui se produit par l'intervention de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), soit par une action directe sur les mécanismes qui sont responsables de l'éveil du potentiel 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.

Aucune accumulation excessive du produit n'a été observée après administration répétée à des volontaires sains. Le lorazépam est principalement métabolisé par glucuronidation, 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

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lorazepam EG 1 mg comprimés

Lactose
Amidon de blé
Gélatine
Stéarate de magnésium

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés

Lactose
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre
Jaune de quinoléine (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Lorazepam EG 1 mg comprimés: 3 ans

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés: 2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Lorazepam EG 1 mg comprimés

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lorazepam EG 1 mg comprimés

Plaquettes de 20, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés – dose unitaire.

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés

Plaquettes de 20, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés – dose unitaire.

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

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lorazepam EG 1 mg comprimés: BE122437

Lorazepam EG 2,5 mg comprimés: BE122421

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

Date de première autorisation de l'autorisation: 16 mars 1983

Date de dernier renouvellement: 25 avril 2005

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 09/2020

Date de mise à jour du texte: 08/2020