RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lorazepam AB 1 mg comprimés
Lorazepam AB 2,5 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lorazepam AB 1 mg : chaque comprimé contient 1 mg de lorazépam.
Lorazepam AB 2,5 mg : chaque comprimé contient 2,5 mg de lorazépam.

Excipients à effet connu :
Chaque comprimé de Lorazepam AB 1 mg contient 62 mg de lactose.
Chaque comprimé de Lorazepam AB 2,5 mg contient 155 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés.

Lorazepam AB 1 mg comprimés

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, d'environ 6,5 mm, à bord plat et biseauté, sans enrobage, avec « L » et « 1 » séparés par une ligne de rupture d'un côté et lisses de l'autre. Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

Lorazepam AB 2,5 mg comprmiés

Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, d'environ 9 mm, à bord plat et biseauté, sans enrobage, avec « L » et « 2,5 » séparés par une ligne de rupture d'un côté et non imprimés de l'autre. Les comprimés peuvent être divisés en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement symptomatique à court terme de l'anxiété et de l'insomnie causées par l'anxiété, lorsque l'anxiété est grave, invalidante ou qu'elle rend la personne anxieuse de manière inacceptable.
- Prémédication avant des procédures diagnostiques ou avant des procédures chirurgicales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose et la durée d'utilisation doivent être adaptées à la réponse individuelle, à l'indication thérapeutique et à la gravité de la maladie. En règle générale, la dose doit être aussi faible que possible et la durée du traitement aussi courte que possible (pas plus de 4 semaines, y compris le processus d'arrêt progressif).

Traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil causés par l'anxiété

La dose journalière est généralement de 0,5 à 2,5 mg de lorazépam, répartie en 2 ou 3 prises uniques ou en une seule prise le soir. Dans certains cas, notamment en cas d'hospitalisation, la dose journalière peut être augmentée jusqu'à un maximum de 7,5 mg, en tenant compte de toutes les précautions à prendre.

Si l'objectif principal est de traiter les troubles du sommeil, la dose journalière (0,5 à 2,5 mg de lorazépam) peut être prise en une seule fois environ une demi-heure avant le coucher.

Si la dose journalière est prise en une seule fois le soir, elle ne doit pas être prise avec l'estomac plein. En raison de l'apparition tardive de l'effet et en fonction de la durée de la période de sommeil, un effet « gueule de bois » peut survenir le lendemain (voir rubrique 4.4).

Pour les maladies aiguës, l'utilisation du lorazépam doit être limitée à des doses uniques ou à quelques jours. Pour les maladies chroniques, la durée d'utilisation dépend de l'évolution. Après deux semaines de prise quotidienne, le médecin doit déterminer, par une réduction progressive de la dose, si le traitement par le lorazépam est toujours indiqué.

Il convient de noter qu'après des périodes d'utilisation prolongées (plus d'une semaine) et lors de l'arrêt brutal de ce médicament, les troubles du sommeil, les états d'anxiété et de tension, l'agitation intérieure et l'agitation peuvent temporairement réapparaître sous une forme exagérée. Le traitement ne doit donc pas être interrompu brusquement, mais plutôt terminé par une réduction progressive de la dose.

Prémédication avant les procédures diagnostiques ou avant les interventions chirurgicales

1 à 2,5 mg de lorazépam la veille au soir et/ou 2 à 4 mg environ 1 à 2 heures avant l'intervention.
Les comprimés peuvent être pris indépendamment des repas.

Populations particulières

Patients âgés et affaiblis

Chez les patients âgés et affaiblis, réduire la dose initiale d'environ 50 % et ajuster la posologie en fonction des besoins et de la tolérance (voir rubrique4.4).

Patients souffrant d'insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou légère, des doses plus faibles peuvent être adéquates. La dose initiale doit être égale à la moitié de la dose recommandée pour l'adulte. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive de la réponse clinique et de la tolérance, et la dose doit être ajustée en conséquence (voir rubrique 4.4). Le lorazépam est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère à légère, des doses plus faibles peuvent être adéquates. La dose initiale doit être égale à la moitié de la dose recommandée pour les adultes. Ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive de la réponse clinique et de la tolérance, et la dose doit être ajustée en conséquence (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Le lorazépam ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans cette population, sauf dans les cas indiqués ci-dessous.

Enfants de moins de 6 ans :

Le lorazépam est contre-indiqué chez les enfants de moins de six ans (voir rubrique 4.3).

Enfants âgés de 6 à 12 ans :

Prémédication avant les procédures diagnostiques ou avant les interventions chirurgicales : 0,5 mg

- 1 mg, ou 0,05 mg / kg de poids corporel ne doit pas être dépassé. La dose doit être prise une à deux heures avant l'opération.

Adolescents âgés de 13 à 18 ans :
Prémédication avant les procédures de diagnostic ou avant les interventions chirurgicales : 1 mg - 4 mg une à deux heures avant l'opération.

Mode d'administration

Lorazepam AB est destiné à être administré par voie orale.

Le comprimé doit être avalé en entier avec un peu de liquide (par exemple, avec un demi-verre ou un verre d'eau).

La ligne de rupture vous permet de casser le comprimé si vous avez des difficultés à l'avaler en entier. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'autres benzodiazépines ou à l'un des excipients énumérés à la rubrique6.1.
- Myasthénie grave
- Intoxication aiguë par l'alcool ou par des dépresseurs du SNC (par exemple hypnotiques ou analgésiques, neuroleptiques, antidépresseurs et lithium)
- Insuffisance hépatique sévère (peut précipiter une encéphalopathie)
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance respiratoire sévère (par exemple, maladie pulmonaire obstructive chronique)
- Enfants de moins de 6 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Au début du traitement, le médecin traitant doit surveiller la réponse individuelle du patient au médicament, afin de détecter le plus rapidement possible tout surdosage relatif. Ceci s'applique particulièrement aux enfants, aux personnes âgées et aux patients dont l'état de santé est altéré. Ces patients peuvent présenter une réponse plus sensible à l'effet du lorazépam et doivent donc être surveillés plus fréquemment pendant le traitement.

Dépression ou autres troubles psychiatriques

Le lorazépam n'est pas destiné au traitement primaire des maladies psychotiques ou des troubles dépressifs. Chez les patients dépressifs, il faut s'attendre à l'apparition ou à l'aggravation de symptômes dépressifs. Le traitement par benzodiazépines peut révéler des tendances suicidaires chez ces patients ; il ne doit pas être entrepris en l'absence d'un traitement antidépresseur adéquat.

Suicide

Certaines études épidémiologiques indiquent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicide chez les patients souffrant ou non de dépression et traités par des benzodiazépines ou des hypnotiques, y compris le lorazépam. Cependant, une association causale n'a pas été démontrée.

Insuffisance rénale et hépatique

Bien que la biodisponibilité et le métabolisme du lorazépam ne soient pas significativement modifiés par un dysfonctionnement rénal et qu'ils ne soient significativement modifiés que par un dysfonctionnement hépatique sévère, il convient d'être prudent en raison de la plus grande sensibilité observée à l'effet de ces médicaments ; ceci s'applique également aux patients âgés, qui présentent un risque accru de chutes, en particulier lorsqu'ils se lèvent la nuit.

L'utilisation du lorazépam peut entraîner une exacerbation de l'encéphalopathie hépatique.

Dyscrasie sanguine

Certains patients prenant des benzodiazépines ont développé une dyscrasie sanguine et d'autres ont présenté des taux élevés d'enzymes hépatiques. Des évaluations périodiques des fonctions hématologiques et hépatiques sont recommandées lorsque des traitements répétés sont considérés comme cliniquement nécessaires.

Hypotension

Bien que l'hypotension ne se soit produite que rarement, les benzodiazépines doivent être administrées avec prudence chez les patients chez qui une chute de la pression artérielle peut entraîner des complications cardiovasculaires ou cérébrovasculaires ; ceci est particulièrement important chez les patients âgés.

Gueule de bois

Bien que le lorazépam fasse partie des benzodiazépines à demi-vie moyenne, des effets de type « gueule de bois » peuvent survenir, en particulier à des doses élevées et si la durée du sommeil est trop courte. Il convient donc de s'assurer que l'on dispose d'un temps de sommeil suffisant (environ 7 à 8 heures) (voir rubrique4.2).

Amnésie

Des cas d'amnésie antérograde transitoire ou de troubles de la mémoire ont été rapportés en association avec l'utilisation de benzodiazépines.

Les patients doivent également recevoir des instructions précises sur la manière de mener leur vie quotidienne, en tenant compte de leur mode de vie particulier (par exemple, leur profession).

Réactions paradoxales

Des cas peu fréquents de réactions paradoxales ont été rapportés lors de l'utilisation de benzodiazépines (voir rubrique4.8). De telles réactions sont prévisibles, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Le traitement par le lorazépam doit être interrompu en cas de réactions paradoxales.

Dépression respiratoire

Une dépression respiratoire potentiellement fatale peut survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines, y compris le lorazépam.

Faiblesse musculaire

Le lorazépam peut provoquer une faiblesse musculaire. Par conséquent, chez les patients présentant une faiblesse musculaire préexistante ou une ataxie spinale ou cérébelleuse, une prudence particulière est requise et une réduction de la dose peut s'avérer nécessaire.

Glaucome aigu à angle étroit

La prudence est de mise dans le traitement des patients atteints de glaucome aigu à angle étroit.

Dépendance

Le lorazépam présente un potentiel de dépendance primaire. Même en cas de prise quotidienne pendant quelques semaines, il existe un risque d'apparition d'une dépendance psychique et physique. Cela s'applique non seulement à l'utilisation inappropriée de doses particulièrement élevées, mais aussi à l'éventail des doses thérapeutiques. Le risque augmente avec la durée d'utilisation et la dose et est plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments, ainsi que chez les patients présentant des troubles massifs de la personnalité. En principe, les benzodiazépines ne doivent être prescrites que pour de courtes périodes (par exemple, 2 à 4 semaines). La poursuite de l'utilisation ne doit se faire qu'en cas d'indication stricte, après un examen minutieux du bénéfice thérapeutique par rapport au risque

d'accoutumance et de dépendance. L'utilisation à long terme du lorazépam n'est pas recommandée (voir rubrique4.8).

Symptômes de sevrage

La dépendance peut entraîner des symptômes de sevrage, en particulier si le traitement est interrompu brutalement (voir rubrique4.8). Par conséquent, le lorazépam doit toujours être arrêté progressivement.

Il peut être utile d'informer le patient que le traitement sera limité dans le temps et qu'il sera interrompu progressivement. Le patient doit également être informé de la possibilité de phénomènes de « rebond » afin de minimiser l'anxiété s'ils se produisent.

Tolérance

Une certaine perte d'efficacité aux effets sédatifs (tolérance) des benzodiazépines peut apparaître après une utilisation répétée pendant quelques semaines.

Abus

Des cas d'abus de benzodiazépines ont été signalés. Les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments et/ou d'alcool sont particulièrement exposés.

Alcool

Les patients doivent être informés que leur tolérance à l'alcool et aux autres dépresseurs du SNC étant diminuée en présence de lorazépam, les dépresseurs du SNC doivent être évités ou pris à des doses réduites et l'alcool doit être évité.

Risques liés à l'utilisation concomitante avec des opioïdes :

L'utilisation concomitante de lorazépam et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est possible.

Si l'on décide de prescrire le lorazépam en même temps que des opioïdes, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir également la recommandation générale concernant la dose dans la rubrique4.2). Les patients doivent être suivis de près pour détecter les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) de ces symptômes (voir rubrique4.5).

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves ont été rapportées lors de l'utilisation de benzodiazépines. Après l'ingestion de la première dose ou de doses ultérieures de benzodiazépines, des cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés. Certains patients ont présenté d'autres symptômes lors de la prise de benzodiazépines, tels que dyspnée, gonflement de la gorge ou nausées et vomissements. Certains patients ont dû être traités en urgence médicale. En cas d'œdème de Quincke avec atteinte de la langue, de la glotte ou du larynx, une occlusion des voies respiratoires peut se produire et s'avérer fatale. Chez les patients présentant un œdème de Quincke au cours d'un traitement par une benzodiazépine, la réexposition au médicament ne doit pas avoir lieu.

Patients âgés

Le lorazépam doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique pouvant augmenter le risque de chutes, avec des conséquences graves dans cette population. Les patients âgés doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique4.2).
Les patients âgés doivent être avertis du risque de chute.

Population pédiatrique

Les enfants et les adolescents de moins de 18 ans ne doivent pas être traités par le lorazépam, sauf en cas d'indication stricte pour la sédation avant des procédures diagnostiques, ainsi qu'avant des procédures chirurgicales. Le lorazépam est contre-indiqué chez les enfants de moins de 6 ans.

Lorazepam AB contient du lactose monohydraté.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Lorsque le lorazépam est administré en même temps que d'autres dépresseurs du SNC (par exemple, neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs, hypnotiques/sédatifs, anesthésiques, bêta-bloquants, analgésiques de type opiacé, antihistaminiques sédatifs, antiépileptiques) et que l'alcool, les effets dépresseurs sur le SNC peuvent se potentialiser mutuellement.

Alcool

La prise concomitante d'alcool est à éviter.

Les effets sédatifs du lorazépam peuvent être renforcés lorsque le médicament est utilisé en association avec de l'alcool. L'aptitude à conduire ou à utiliser des machines s'en trouve affectée.

Analgésiques narcotiques/opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique4.4). L'utilisation de benzodiazépines peut renforcer l'euphorie induite par les analgésiques narcotiques et entraîner une augmentation de la dépendance psychique.

Relaxants musculaires

L'effet des myorelaxants et des analgésiques peut être potentialisé.

Anticonvulsivants

L'administration concomitante de lorazépam et d'acide valproïque peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques et une réduction de la clairance du lorazépam. En cas d'administration concomitante d'acide valproïque, la dose de lorazépam doit être réduite d'environ 50 %. L'administration concomitante de phénobarbital peut entraîner un effet additif sur le

Inhibiteurs de l'enzyme du cytochrome P-450

Les inhibiteurs (par exemple la cimétidine, l'isoniazide, l'érythyromycine, l'oméprazole, l'ésoméprazole) réduisent la clairance et peuvent potentialiser l'action des benzodiazépines. L'itraconazole, le kétoconazole et, dans une moindre mesure, le fluconazole et le voriconazole sont de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 et peuvent augmenter les concentrations plasmatiques des benzodiazépines. Les effets des benzodiazépines peuvent être augmentés et prolongés par l'utilisation concomitante. Une réduction de la dose de la benzodiazépine peut être nécessaire.

Les inducteurs des enzymes du cytochrome P-450 (par exemple la rifampicine) peuvent augmenter la clairance des benzodiazépines.

Clozapine : L'utilisation concomitante de lorazépam et de clozapine peut entraîner une sédation marquée, une salivation excessive et une altération de la coordination des mouvements.

Loxapine : l'administration concomitante de lorazépam et de clozapine a entraîné des cas de stupeur excessive, de réduction significative de la fréquence respiratoire et, chez un patient, d'hypotension.

Antihypertenseurs, vasodilatateurs et diurétiques : effet hypotenseur accru avec les inhibiteurs de l'ECA, les alpha-bloquants, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les bloqueurs des canaux calciques, les bloqueurs des neurones adrénergiques, les bêta-bloquants, la moxonidine, les nitrates, l'hydralazine, le minoxidil, le nitroprussiate de sodium et les diurétiques.

Probénécide : l'administration concomitante de lorazépam et de probénécide peut entraîner un début d'action plus rapide ou un effet prolongé du lorazépam, en raison d'une prolongation de la demi-vie et d'une diminution de la clairance totale. En cas d'administration concomitante de probénécide, la dose de lorazépam doit être réduite d'environ 50 %.

Oxybate de sodium

L'utilisation concomitante d'oxybate de sodium doit être évitée (augmentation des effets de l'oxybate de sodium).

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

Autres médicaments renforçant l'effet sédatif du lorazépam

- Cisapride, lofexidine, nabilone, disulfiram et relaxants musculaires - baclofène et tizanidine.

- Effet sédatif renforcé par les alpha-bloquants ou la moxonidine.

- Dopaminergiques : antagonisme possible de l'effet de la lévodopa.

- Antiacides : l'utilisation concomitante peut retarder l'absorption du lorazépam.

- Zidovudine : augmentation de la clairance de la zidovudine par le lorazépam.

- Contraceptifs contenant des œstrogènes : Inhibition possible du métabolisme hépatique du lorazépam

Caféine

L'utilisation concomitante peut entraîner une réduction des effets sédatifs et anxiolytiques du lorazépam.

Jus de pamplemousse

L'inhibition du CYP3A4 peut augmenter la concentration plasmatique du lorazépam (augmentation possible de la sédation et de l'amnésie). Cette interaction peut être peu significative chez les personnes en bonne santé, mais on ne sait pas si d'autres facteurs, tels que l'âge avancé ou la cirrhose du foie, augmentent le risque d'effets indésirables en cas d'utilisation concomitante.

La nature et l'ampleur des interactions ne pouvant être prédites de manière fiable au cas par cas chez les patients traités à long terme avec d'autres médicaments, il convient d'être particulièrement prudent, surtout au début du traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de l'incidence des fentes labiales ou palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labiales ou palatines chez les nouveau-nés est inférieure à 2/1 000 après une exposition aux benzodiazépines pendant la grossesse, alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1 000.

Une diminution des mouvements du fœtus et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrites dans des cas où des doses élevées de benzodiazépines ont été prises au cours des deuxième et/ou troisième trimestres de la grossesse. Le traitement aux benzodiazépines en fin de grossesse, même à

faibles doses, peut être responsable de signes d'exposition chez le nouveau-né tels que l'hypotonie axiale et des problèmes de succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles mais peuvent durer de 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. À fortes doses, une dépression respiratoire ou une apnée, ainsi qu'une hypothermie peuvent survenir chez le nouveau-né.

En outre, un syndrome de sevrage néonatal est possible, même en l'absence de signes d'exposition. Il se caractérise notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des tremblements chez le nouveau-né, survenant après l'accouchement. Le délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être considérable lorsque celle-ci est longue.

Le lorazépam n'est pas recommandé pendant la grossesse. Si le médicament est prescrit à une femme en âge de procréer, celle-ci doit être avertie qu'elle doit contacter son médecin pour interrompre le traitement si elle a l'intention de tomber enceinte ou si elle soupçonne qu'elle est enceinte.

Allaitement

Le lorazépam étant excrété dans le lait maternel, il ne doit pas être pris pendant l'allaitement, sauf si le bénéfice attendu pour la femme l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant (voir rubrique5.2).
Des cas de sédation et d'incapacité à téter ont été observés chez des nouveau-nés de mères allaitantes prenant des benzodiazépines. Les nourrissons de mères qui allaitent doivent être surveillés pour déceler les effets pharmacologiques (par exemple, sédation, irritabilité).

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

Même lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions, le lorazépam a une influence majeure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Ceci est particulièrement vrai en cas d'interaction avec l'alcool.

Les patients doivent donc s'abstenir de conduire, d'utiliser des machines ou de s'engager dans toute autre activité dangereuse, jusqu'à ce qu'il ait été démontré que leur capacité de réaction n'est pas altérée par le lorazépam. La décision doit être prise par le médecin traitant dans chaque cas individuel, en tenant compte de la réponse individuelle et de la dose respective.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables sont à prévoir, en particulier au début du traitement, si la dose est trop élevée et dans les groupes de patients mentionnés dans les sections 4.3 et 4.4. Ils peuvent disparaître spontanément au cours de la poursuite du traitement et/ou lors de la réduction de la dose.

Les catégories suivantes sont utilisées pour exprimer la fréquence des effets indésirables :

Très fréquent : ≥1/10

Fréquents : ≥1/100 à <1/10

Peu fréquent : ≥1/1 000 à <1/100

Rare : ≥ /10 000 à <1/1 000

Très rare : <1/10 000

Fréquence inconnue : ne peut être estimée à partir des données disponibles

Troubles du système sanguin et lymphatique

Très rare : leucopénie

Fréquence inconnue : thrombocytopénie, agranulocytose, pancytopénie.

Troubles du système nerveux

Les benzodiazépines provoquent une dépression du SNC en fonction de la dose.

Très fréquent : sédation, fatigue, somnolence

Fréquents : ataxie, confusion, dépression, démasquage de la dépression, vertiges

Peu fréquent : modifications de la libido, impuissance, orgasme moins intense

Rare : baisse de la vigilance

Fréquence inconnue : temps de réponse prolongés, symptômes extrapyramidaux, tremblements, troubles visuels (diplopie, vision floue), dysarthrie / troubles de l'élocution, maux de tête, convulsions / crises d'épilepsie, amnésie, désinhibition, euphorie, coma, pensées / tentatives suicidaires, troubles de l'attention / de la concentration, troubles de l'équilibre, vertiges, réactions paradoxales, telles qu'anxiété, états d'agitation, délire, excitabilité, comportement agressif (hostilité, agressivité, rage), troubles du sommeil/insomnie, excitation sexuelle, hallucinations, psychoses.

Si de telles réactions se produisent, le traitement par Lorazepam AB doit être interrompu.

Troubles cardiaques

Fréquence inconnue : hypotension, légère baisse de la tension artérielle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquence inconnue : dépression respiratoire (dont la gravité dépend de la dose), apnée, aggravation de l'apnée du sommeil, aggravation d'une maladie pulmonaire obstructive.

Troubles gastro-intestinaux

Peu fréquents : nausées

Rare : modifications de la salivation

Fréquence inconnue : constipation

Troubles hépatobiliaires

Fréquence inconnue : élévation de la bilirubine, jaunisse, élévation des transaminases hépatiques, élévation de la phosphatase alcaline.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : éruption cutanée

Inconnu : réactions cutanées allergiques, alopécie

Troubles généraux et conditions au site d'administration

Fréquents : faiblesse musculaire, lassitude

Fréquence inconnue : réactions d'hypersensibilité, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, œdème de Quincke, syndrome de l'hormone antidiurétique inappropriée (SIADH), hyponatrémie, hypothermie.

Dépendance/abus

Même après une période de traitement de quelques jours avec une prise quotidienne de lorazépam, des phénomènes de sevrage (par exemple, troubles du sommeil, rêves plus fréquents) peuvent survenir à l'arrêt du traitement, surtout s'il est brutal. L'anxiété, les états de tension, ainsi que l'agitation et la nervosité intérieure peuvent réapparaître sous une forme exagérée (phénomènes de rebond). D'autres symptômes ont été signalés après l'arrêt des benzodiazépines : maux de tête, dépression, confusion, irritabilité, transpiration, dysphorie, vertiges, perte de la réalité, troubles du comportement, hyperacousie, engourdissement et picotement des membres, hypersensibilité à la

lumière et au toucher, altération de la perception, mouvements involontaires, nausées et vomissements, mouvements involontaires, nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, hallucinations/délire, convulsions/séismes, tremblements, spasmes abdominaux, myalgie, états d'agitation, palpitations, tachycardie, attaques de panique, vertiges, hyperréflexie, perte de mémoire à court terme et hyperthermie. En cas d'utilisation chronique du lorazépam chez des patients épileptiques ou prenant d'autres médicaments qui réduisent le seuil épileptogène (par exemple, des antidépresseurs), un arrêt brutal peut déclencher des crises plus fréquentes. Le risque de phénomènes de sevrage augmente avec la durée d'utilisation et la dose. Ces phénomènes peuvent généralement être évités par une réduction progressive de la dose.

Il existe des indications de développement d'une tolérance à l'effet sédatif des benzodiazépines.

Le lorazépam présente un risque d'abus. Les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments et/ou d'alcool sont particulièrement exposés.

Déclaration des effets 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 : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

En règle générale, la possibilité d'une intoxication multiple, par exemple l'ingestion de plusieurs médicaments dans un but suicidaire, doit toujours être envisagée. Le système de notification spontanée a révélé des cas de surdosage au lorazépam, principalement en association avec de l'alcool et/ou d'autres médicaments.

Symptômes d'intoxication

Un surdosage en benzodiazépines se manifeste généralement par une dépression du SNC plus ou moins grave, allant de la somnolence au coma.

Les symptômes d'un surdosage léger peuvent inclure la somnolence, la confusion, la somnolence, la léthargie, l'ataxie, la dysarthrie, les réactions paradoxales, l'hypotonie du système musculaire et la diminution de la pression artérielle. En cas d'intoxication grave, une dépression respiratoire et circulatoire centrale, une perte de conscience et des décès peuvent survenir (une surveillance intensive est nécessaire). Dans la phase de régression de l'intoxication, des états d'agitation graves ont été observés.

Traitement de l'intoxication

Les mesures de soutien et les mesures symptomatiques standard sont généralement recommandées ; les paramètres vitaux doivent être surveillés. Il n'est pas recommandé de provoquer des vomissements s'il existe un risque d'aspiration. Un lavage gastrique peut être indiqué s'il est effectué à temps ou chez les patients présentant des symptômes d'intoxication. L'absorption peut également être limitée par l'administration de charbon actif. Respiration assistée en cas d'insuffisance respiratoire. L'hypotension peut être traitée par l'administration d'un liquide de remplacement du plasma.

Bien que dans les cas graves, le flumazénil, un antagoniste spécifique des benzodiazépines, puisse être utilisé comme antidote, il ne s'agit que d'un élément du traitement médical complet d'un surdosage. A cet égard, des crises d'épilepsie peuvent survenir. Le lorazépam est difficilement éliminé par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Système nerveux ; psycholeptiques ; anxiolytiques ; dérivés des benzodiazépines

Code ATC : N05BA06

Le lorazépam est une benzodiazépine à durée d'action courte à moyenne.

Le lorazépam est une substance psychotrope de la classe des 1,4 benzodiazépines qui possède des propriétés anxiolytiques, de réduction de la tension et de l'agitation, ainsi que des effets sédatifs et hypnotiques. En outre, le lorazépam a des effets myorelaxants et anticonvulsivants.

Le lorazépam a une très grande affinité pour des sites de liaison spécifiques du système nerveux central. Ces récepteurs de benzodiazépines sont en étroite relation fonctionnelle avec les récepteurs du neurotransmetteur inhibiteur acide gamma-aminobutyrique (GABA). Après s'être lié aux récepteurs des benzodiazépines, le lorazépam renforce l'effet inhibiteur de la transmission GABAergique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le lorazépam est rapidement et presque complètement absorbé. À une dose de 2 mg, les demi-vies moyennes d'absorption mesurées varient entre 10,8 et 40,4 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1 à 2 heures. Après une dose unique de 1 mg, le pic plasmatique est d'environ 10 à 15 ng/ml.

Lorsque 2 mg de lorazépam sont administrés par voie orale, la valeur déterminée pour la biodisponibilité par rapport à l'administration IV est de 94,1 %.

Distribution

Le volume de distribution est d'environ 1,3 L/kg. Les données relatives à la liaison du lorazépam aux protéines plasmatiques, qui est principalement lié à l'albumine, varient de 80,4 à 93,2 %, ce qui est légèrement supérieur aux valeurs de 65 à 70 % déterminées pour le principal métabolite, le glucuronide de lorazépam.

Les concentrations de lorazépam et de conjugué trouvées dans le liquide céphalorachidien sont nettement inférieures aux concentrations plasmatiques concomitantes (en moyenne, moins de 5 % des taux plasmatiques respectifs).

Le lorazépam et le glucuronide de lorazépam traversent la barrière placentaire et pénètrent dans la circulation fœtale et le liquide amniotique.

De petites quantités de lorazépam et de glucuronide sont excrétées dans le lait maternel. Environ 13 % des concentrations maximales de sérum maternel ont été mesurées pour le lorazépam et environ 20 % pour le glucuronide.

Biotransformation

Le principal métabolite du lorazépam, qui subit une biotransformation presque complète, est le glucuronide, qui n'a pratiquement aucune action pharmacologique dans les essais sur les animaux.

Après l'administration IM de 4 mg de lorazépam, la concentration de glucuronide, qui se forme avec une demi-vie d'environ 3,8 heures, peut être mesurée après quelques minutes seulement. La concentration de ce métabolite atteint un plateau après 4 heures et se maintient pendant environ 8 heures.

Élimination

Pour la demi-vie d'élimination, des valeurs de 12 à 16 heures sont rapportées dans différentes études. La demi-vie d'élimination déterminée pour le glucuronide est de 12,9 à 16,2 heures.

Avec une dose orale de 3 mg de lorazépam/jour, la concentration à l'état d'équilibre a été atteinte après 2 à 3 jours. La concentration moyenne à l'état d'équilibre était de 25,3 ng/ml, mais des différences interindividuelles très marquées ont été observées (17,1 à 43,8 ng/ml). La comparaison des demi-vies mesurées après une administration unique et pendant la phase d'élimination, respectivement (14,9 heures contre 14,2 heures), montre que le lorazépam n'inhibe ni n'induit sa dégradation. Le ratio d'accumulation (AUC jour 8/AUC jour 1) s'est avéré être de 1,88.

Après ingestion de 2 mg de 14C lorazépam, 87,8 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine après 120 heures et 6,6 % dans les fèces. Dans l'urine, moins de 0,5 % de la dose est excrétée sous forme de lorazépam inchangé. Le principal métabolite dans l'urine de 120 heures est le glucuronide (74,5 % de la dose).

Au cours des premiers jours de vie, la demi-vie d'élimination peut être 2 à 4 fois supérieure à la demi-vie maternelle. En dehors de ces premiers jours de vie, la demi-vie d'élimination terminale ne présente pas de dépendance significative par rapport à l'âge.

Insuffisance rénale

L'absorption, la clairance et l'élimination du lorazépam sont pratiquement inchangées en cas d'insuffisance rénale, mais l'élimination du glucuronide pharmacodynamiquement inactif est considérablement retardée. L'élimination biliaire augmente avec l'aggravation de l'insuffisance rénale et l'accumulation du glucuronide de lorazépam.

L'hémodialyse n'a pratiquement aucun effet sur la pharmacocinétique du lorazépam non conjugué, mais le glucuronide inactif est éliminé du plasma de façon significative.

Insuffisance hépatique

La clairance du lorazépam n'est pas significativement modifiée par les troubles hépatiques (hépatite, cirrhose). Toutefois, un dysfonctionnement hépatique grave peut entraîner une prolongation de la demi-vie terminale.

5.3 Données de sécurité préclinique

Niet-klinische gegevens laten geen speciaal gevaar voor mensen zien, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar toxiciteit bij eenmalige en herhaalde doses, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Lorazepam vertoonde geen teratogeen potentieel en tastte de vruchtbaarheid niet aan in reproductietoxiciteitsonderzoeken bij konijnen, ratten en muizen. Bij de nakomelingen werden echter gedragsstoornissen vastgesteld na langdurige blootstelling van de moederdieren aan benzodiazepinen.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (grades 101 & 102)

Lactose monohydraté

Polacrine de potassium

Stéarate de magnésium

6.2 Incomptabilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Plaquettes (blister) : Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Récipients HDPE : À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lorazepam AB est disponible sous plaquettes en PVC/PE/PVdC transparent et récipients en HDPE blanc opaque, scellé par une fermeture en polypropylène blanc opaque. Chaque récipient HDPE contient du gel de silice comme déshydratant.

Taille des emballages :

Plaquettes (blister) : 20, 25, 30, 40, 50, 60 comprimés.

Récipients HDPE : 500 et 1000 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

Aurobindo S.A., av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles.

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

Lorazepam AB 1 mg (plaquettes) : BE663926

Lorazepam AB 2,5 mg (plaquettes) : BE663928

Lorazepam AB 1 mg (récipient HDPE) : BE663927

Lorazepam AB 2,5 mg (récipient HDPE) : BE663929

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

A. Date de première autorisation : 21/02/2025

B. Date du dernier renouvellement :

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

Date de mise à jour du texte : 05/2025

Date d’approbation du texte : 11/2025