

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lorazepam Aristo 1 mg comprimidos bucodispersables EFG
Lorazepam Aristo 2,5 mg comprimidos bucodispersables EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lorazepam Aristo 1 mg: un comprimido contiene 1 mg de lorazepam.
Lorazepam Aristo 2,5 mg: un comprimido contiene 2,5 mg de lorazepam.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido bucodispersable contiene 28,5 mg de lactosa (como lactosa monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido bucodispersable.

Lorazepam Aristo 1 mg comprimidos bucodispersables son comprimidos de color blanco a blanquecino, circulares, planos, con bordes biselados, sin recubrimiento, bucodispersables, con una ranura profunda en un lado y otro lado liso, de 6,3 mm de diámetro.

Lorazepam Aristo 2,5 mg comprimidos bucodispersables son comprimidos de color amarillo pálido, circulares, planos, con bordes biselados, no recubiertos, bucodispersables, con una ranura profunda en un lado y lisos en el otro lado, de 6,3 mm de diámetro.

Los comprimidos se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento sintomático a corto plazo de los estados de ansiedad e insomnio causado por la ansiedad, en los que la ansiedad es grave, incapacitante o que somete al individuo a una angustia inaceptable.
- Como premedicación antes de procedimientos diagnósticos o antes de intervenciones quirúrgicas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología:

La dosis y duración del tratamiento deben ajustarse a la respuesta individual, la indicación terapéutica y la gravedad de la enfermedad. Como regla básica, la dosis debe mantenerse lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más breve posible (no superior a 4 semanas, incluido el proceso de reducción progresiva).

Tratamiento de la ansiedad y trastornos del sueño causados por la ansiedad

La dosis diaria es normalmente de 0,5 a 2,5 mg de lorazepam, divididos en 2 o 3 tomas, o en una dosis única por la noche. En casos individuales, especialmente en pacientes hospitalizados, la dosis diaria puede aumentarse a un máximo de 7,5 mg, tomando todas las precauciones en consideración.

Si el foco principal involucra trastornos del sueño que requieren tratamiento, la dosis diaria (0,5 a 2,5 mg

de lorazepam) puede tomarse como una dosis única aproximadamente media hora antes de acostarse.

Si la dosis diaria se toma como una dosis única en la noche, no se debe tomar con el estómago lleno. Debido al retraso en la aparición del efecto y dependiendo de la duración del período de sueño, podría aparecer un efecto resaca durante el día siguiente (ver Sección 4.4).

Para enfermedades agudas, el tratamiento con lorazepam debe limitarse a dosis únicas o durante unos pocos días. Para enfermedades crónicas, la duración del tratamiento depende de la progresión. Después de 2 semanas de toma diaria, el médico debe aclarar, mediante una reducción gradual de la dosis, si aún está indicado el tratamiento.

Cabe señalar que, después de períodos prolongados de uso (más de 1 semana) y tras la retirada brusca del medicamento, los trastornos del sueño, estados de ansiedad y tensión, inquietud interior y agitación pueden reaparecer temporalmente de forma exagerada. Por tanto, el tratamiento no se debe suspender bruscamente, sino que debe haber una reducción gradual de la dosis.

Premedicación antes de procedimientos de diagnóstico o antes de intervenciones quirúrgicas

1 a 2,5 mg de lorazepam la noche anterior y/o 2 a 4 mg aproximadamente de 1 a 2 horas antes del procedimiento.

Los comprimidos bucodispersables pueden tomarse independientemente de las comidas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada y debilitados

En pacientes de edad avanzada y debilitados, se debe reducir la dosis inicial en un 50% aproximadamente y ajustar la dosis según la necesidad y tolerancia individual. (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de moderada a leve, pueden ser adecuadas dosis más bajas. La dosis inicial debe ser la mitad de la dosis recomendada para adultos. Dichos pacientes deben controlarse cuidadosamente para determinar la respuesta clínica y la tolerabilidad, y la dosis debe ajustarse en consecuencia (ver sección 4.4). Lorazepam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal de grave a leve, pueden ser adecuadas dosis más bajas. La dosis inicial debe ser la mitad de la dosis recomendada para adultos. Dichos pacientes deben controlarse cuidadosamente para determinar la respuesta clínica y la tolerabilidad, y la dosis debe ajustarse en consecuencia (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Lorazepam no debe usarse en niños y adolescentes menores de 18 años, ya que la seguridad y eficacia no se ha establecido en esta población, excepto como se indica a continuación.

Menores de 6 años:

Lorazepam está contraindicado en niños menores de seis años (ver sección 4.3).

De 6 a 12 años:

Premedicación antes de procedimientos de diagnóstico o antes de intervenciones quirúrgicas: no debe excederse de 0,5 mg - 1 mg, o 0,05 mg/kg de peso corporal. La dosis debe tomarse de una a dos horas antes de la operación.

De 13 a 18 años:

Premedicación antes de procedimientos de diagnóstico o antes de intervenciones quirúrgicas: de 1-4 mg de una a dos horas antes de la operación.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos bucodispersables se disuelven instantáneamente en la boca. Para tragarlos se pueden acompañar con un poco de líquido.

4.3. Contraindicaciones

- hipersensibilidad al principio activo, a otras benzodiazepinas o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- miastenia gravis.
- intoxicación aguda con alcohol o depresores del SNC (por ejemplo, hipnóticos o analgésicos, neurolépticos, antidepresivos y litio);
- antecedentes de dependencia de alcohol o drogas
- insuficiencia hepática grave (puede precipitar encefalopatía)
- síndrome de apnea del sueño
- insuficiencia respiratoria grave (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
- niños menores de 6 años

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Al inicio del tratamiento, el médico debe controlar la respuesta individual del paciente al medicamento, de modo que cualquier sobredosis relativa pueda detectarse lo más rápido posible. Esto se aplica particularmente a niños, pacientes de edad avanzada, así como a pacientes con un estado de salud disminuido. Estos pacientes pueden mostrar una respuesta más sensible al efecto del lorazepam y, por lo tanto, deben controlarse con más frecuencia durante el tratamiento.

Depresión u otros trastornos psiquiátricos

Lorazepam no está indicado para el tratamiento primario de enfermedades psicóticas o trastornos depresivos. En pacientes con depresión, cabe esperar la posibilidad de aparición o empeoramiento de los síntomas depresivos. El tratamiento con benzodiazepinas puede desenmascarar las tendencias suicidas en estos pacientes; no debe realizarse sin una terapia antidepresiva adecuada.

Tendencia al suicidio

Algunos estudios epidemiológicos indican una mayor incidencia de suicidios e intentos de suicidio en pacientes con o sin depresión y tratados con benzodiazepinas o hipnóticos, incluido lorazepam. Sin embargo, no se ha demostrado una asociación causal.

Insuficiencia renal y hepática

Aunque la biodisponibilidad y el metabolismo de lorazepam no se alteran significativamente por la disfunción renal y solo se alteran significativamente por la disfunción hepática grave, se debe tener precaución debido a la mayor sensibilidad observada por el efecto de estos medicamentos; esto también se aplica a pacientes de edad avanzada, que corren mayor riesgo de sufrir caídas, especialmente cuando se levantan por la noche.

La exacerbación de la encefalopatía hepática puede ocurrir con el uso de lorazepam.

Discrasia sanguínea

Algunos pacientes que toman benzodiazepinas han desarrollado discrasia sanguínea, y algunos han tenido niveles elevados de las enzimas hepáticas. Se recomienda realizar evaluaciones periódicas de la función hematológica y hepática en los casos en que se consideren clínicamente necesarios los tratamientos repetidos.

Hipotensión

Aunque la hipotensión se ha producido solo en raras ocasiones, las benzodiazepinas deben administrarse

con precaución en aquellos pacientes en los que una disminución de la presión sanguínea puede provocar complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares; esto es de particular importancia en pacientes de edad avanzada.

Efecto resaca

Aunque el lorazepam pertenece al grupo de las benzodiazepinas con una semivida media- larga, pueden producirse síntomas de “efecto resaca”, especialmente a dosis más altas y si la duración del sueño es demasiado corta. Por lo tanto, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterrumpida durante 7-8 horas (ver sección 4.2).

Amnesia

Se han notificado casos de amnesia anterógrada transitoria o alteración de la memoria asociadas con el uso de benzodiazepinas.

Los pacientes también deben recibir instrucciones precisas sobre cómo llevar a cabo su vida cotidiana, teniendo en cuenta su estilo de vida (por ejemplo, la profesión).

Reacciones paradójicas

Se han notificado reacciones paradójicas poco frecuentes con el uso de benzodiazepinas (ver sección 4.8). Estas reacciones son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada. Se debe suspender el tratamiento con lorazepam si se producen reacciones paradójicas.

Depresión respiratoria

Puede aparecer depresión respiratoria potencialmente mortal con el uso de benzodiazepinas, incluido lorazepam.

Debilidad muscular

El lorazepam puede causar debilidad muscular. Por lo tanto, en pacientes con debilidad muscular o ataxia espinal o cerebelar preexistente se requiere especial precaución y puede ser necesaria una reducción de la dosis.

Glaucoma agudo de ángulo estrecho

Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho.

Dependencia

Lorazepam tiene un potencial de dependencia importante. Incluso cuando se toma diariamente durante algunas semanas, existe el riesgo de que se desarrolle una dependencia psíquica y física. Esto no solo sucede con dosis especialmente altas o inadecuadas, sino también con dosis dentro del rango terapéutico. El riesgo se incrementa con la duración de tratamiento y la dosis y es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o medicamentos, así como en pacientes con trastornos de personalidad significativos. En principio, las benzodiazepinas deben recetarse solo por períodos cortos de tiempo (por ejemplo, de 2 a 4 semanas). El uso prolongado debe continuar solo cuando esté estrictamente indicado después de una cuidadosa consideración del beneficio terapéutico versus el riesgo de habituación y dependencia. No se recomienda el uso prolongado de lorazepam (ver sección 4.8).

Síntomas de abstinencia

La dependencia puede producir síntomas de abstinencia, especialmente si el tratamiento se interrumpe bruscamente (ver sección 4.8). Por lo tanto, lorazepam se debe suspender de forma gradual. Puede ser útil informar al paciente de que el tratamiento será de duración limitada y que se suspenderá gradualmente. Además es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de fenómenos de “rebote”, para disminuir su ansiedad si aparecen.

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de

eficacia con respecto a los efectos hipnóticos (tolerancia).

Abuso

Se ha notificado el abuso con benzodiazepinas. Los pacientes con antecedentes de consumo de medicamentos y/o alcohol presentan mayor riesgo.

Alcohol

Se debe advertir a los pacientes de que, dado que su tolerancia al alcohol y otros depresores del SNC disminuirá en presencia de lorazepam, se deben evitar los depresores del SNC o tomarlos en dosis reducidas y se debe evitar el consumo de alcohol.

Riesgos por el uso concomitante con opiáceos:

El uso concomitante de lorazepam y opiáceos puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de benzodiazepinas y opiáceos debe reservarse para los pacientes para quienes las opciones con un tratamiento alternativo no son posibles. Si se toma la decisión de prescribir lorazepam concomitantemente con opiáceos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver también la recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben tener un seguimiento constante para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, es altamente recomendable informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) que estén al tanto de estos síntomas (ver sección 4.5).

Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Se han notificado reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afectaron a la lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera dosis o dosis posteriores de benzodiazepinas. Algunos pacientes han experimentado otros síntomas mientras tomaban benzodiazepinas, como disnea, hinchazón de la garganta o náuseas y vómitos. Algunos pacientes tuvieron que ser tratados como una emergencia médica. Si se produce angioedema con afectación de la lengua, la glotis o la laringe, se puede producir oclusión de la vía aérea y puede ser fatal. En pacientes que experimentan angioedema durante el tratamiento con una benzodiazepina, no debe realizarse una nueva exposición al medicamento.

Pacientes de edad avanzada

Lorazepam se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada debido al riesgo de sedación y/o debilidad musculoesquelética que puede aumentar el riesgo de caídas, con consecuencias graves en esta población. Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis reducida (ver sección 4.2).

Los pacientes de edad avanzada deben ser advertidos del riesgo de sufrir caídas.

Población pediátrica

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben ser tratados con lorazepam, a menos que esté estrictamente indicado para la sedación antes de procedimientos de diagnóstico, así como antes de procedimientos quirúrgicos. Lorazepam está contraindicado en niños menores de 6 años.

Excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administra lorazepam de forma conjunta con otros depresores del SNC (por ejemplo, neurolepticos, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos/sedantes, anestésicos, beta-bloqueantes, analgésicos de tipo opiáceo, antihistamínicos sedantes, antiepilépticos) y alcohol, pueden potenciarse los efectos depresores del SNC.

Alcohol

Se debe evitar el consumo concomitante de alcohol.

Los efectos sedantes del lorazepam pueden potenciarse cuando el medicamento se usa en combinación con alcohol. Esto afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Analgésicos narcóticos/opiáceos

El uso concomitante de benzodiacepinas y opiáceos aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor del SNC aditivo. La dosis y la duración del uso concomitante deben ser limitadas (ver Sección 4.4). Se puede producir un aumento de la sensación de euforia inducida por los analgésicos narcóticos con el uso de benzodiazepinas, lo que puede incrementar la dependencia psíquica.

Relajantes musculares

El efecto de los relajantes musculares y analgésicos puede ser potenciado.

Anticonvulsivantes

La administración concomitante de lorazepam y ácido valproico puede llevar a un aumento de las concentraciones plasmáticas y reducir el aclaramiento de lorazepam. Si se coadministra ácido valproico, la dosis de lorazepam debe reducirse en aproximadamente un 50%. El fenobarbital tomado concomitantemente puede resultar en un efecto aditivo sobre el SNC.

Inhibidores de la enzima citocromo P-450

Los inhibidores (por ejemplo, cimetidina, isoniazida; eritromicina; omeprazol; esomeprazol) reducen el aclaramiento y pueden potenciar la acción de las benzodiazepinas.

Itraconazol, ketoconazol y, en menor medida, fluconazol y voriconazol son potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 y pueden aumentar los niveles plasmáticos de las benzodiazepinas. Pueden aumentar y prolongar los efectos de las benzodiacepinas con su uso concomitante. Puede ser necesario reducir la dosis de la benzodiazepina.

Inductores de las enzimas del citocromo P-450 (por ejemplo, rifampicina) pueden aumentar la eliminación de las benzodiacepinas.

Clozapina: el uso concomitante de lorazepam y clozapina puede producir un marcado estado de sedación, salivación excesiva y una disminución de la coordinación del movimiento.

Loxapina: la administración concomitante ha dado lugar a notificaciones de estupor excesivo, reducción significativa de la frecuencia respiratoria y, en un paciente, hipotensión.

Antihipertensivos, vasodilatadores y diuréticos: aumento del efecto hipotensor con inhibidores de la ECA, alfa-bloqueantes, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, antagonistas de los canales de calcio, bloqueantes de neuronas adrenérgicas, beta-bloqueantes, moxonidina, nitratos, hidralazina, minoxidil, nitroprusiato de sodio y diuréticos.

Probenecid: la administración conjunta de lorazepam y probenecid puede resultar en una mayor rapidez de acción o una prolongación del efecto de lorazepam, debido a un aumento de la vida media y una disminución del aclaramiento total. Si se co-administra con probenecid, la dosis de lorazepam deberá reducirse en un 50%..

Oxibato de sodio

Se debe evitar el uso concomitante de oxibato de sodio (aumento de los efectos del oxibato de sodio).

Teofilina/aminofilina: el uso de teofilina o aminofilina puede reducir los efectos sedantes de las benzodiazepinas, incluido el lorazepam.

Otros medicamentos que potencian el efecto sedante del lorazepam

- Cisaprida, lofexidina, nabilona, disulfiram y relajantes musculares - baclofeno y tizanidina
- Efecto sedante aumentado con alfa-bloqueantes o moxonidina.
- Dopaminérgicos: posible antagonismo del efecto de la levodopa.

- Antiácidos: el uso simultáneo puede retrasar la absorción de lorazepam
- Zidovudina: mayor aclaramiento de zidovudina por lorazepam
- Anticonceptivos que contienen estrógenos: posible inhibición del metabolismo hepático de lorazepam.

Cafeína

El uso simultáneo puede reducir los efectos sedantes y ansiolíticos del lorazepam.

Zumo de pomelo

La inhibición de CYP3A4 puede aumentar la concentración plasmática de lorazepam (posible aumento de la sedación y amnesia). Esta interacción puede ser de poca importancia en individuos sanos, pero no está claro si otros factores como la vejez o la cirrosis hepática aumentan el riesgo de efectos adversos con el uso simultáneo.

Como la naturaleza y el alcance de las interacciones no se pueden predecir de manera fiable en casos individuales entre pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con otros medicamentos, se debe tener especial precaución, especialmente al inicio del tratamiento.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Lorazepam no debe ser administrado durante el embarazo, especialmente durante el primer y el último trimestre. Las benzodiazepinas pueden causar daño en el feto si se administraran a mujeres embarazadas. Se han notificado casos de malformación y retraso mental en niños expuestos en el período prenatal después de una sobredosis e intoxicación. Si el medicamento se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le advertirá que debe contactar con su médico para suspender el tratamiento si planifica un embarazo o si sospecha que está embarazada.

Si, por estricta exigencia médica, se administra el medicamento durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que aparezcan efectos sobre el neonato como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada, apnea, dificultades de alimentación y respuesta metabólica alterada al estrés por frío (“síndrome del bebé flácido”), debido a la acción farmacológica del compuesto. Además, los niños nacidos de madres que tomaron benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y pueden estar en riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el periodo postnatal.

Lactancia

Debido a que lorazepam se excreta por la leche materna, no debería tomarse durante la lactancia, a menos que el beneficio esperado en la mujer supere el riesgo potencial en el niño (ver sección 5.2). Se han detectado casos de sedación e incapacidad de mamar en neonatos cuyas madres se encontraban bajo tratamiento con benzodiazepinas. Los recién nacidos de madres en período de lactancia deberán ser vigilados para detectar la aparición de efectos farmacológicos (sedación e irritabilidad).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El lorazepam, incluso cuando se usa según indicado, tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas, especialmente en la interacción con el alcohol.

Por lo tanto, los pacientes deben abstenerse de conducir, usar máquinas o participar en cualquier otra actividad peligrosa, hasta que se haya demostrado que su capacidad de respuesta no se ve afectada por lorazepam. Esta decisión la tomará el médico en cada caso concreto, teniendo en cuenta la respuesta individual y la dosis respectiva.

4.8. Reacciones adversas

Se pueden esperar reacciones adversas, especialmente al inicio del tratamiento, si la dosis es demasiado alta y en los grupos de pacientes mencionados en las secciones 4.3 y 4.4.. Pueden resolverse espontáneamente durante el transcurso del tratamiento y/o después de la reducción de la dosis.

Las siguientes categorías se utilizan para expresar la frecuencia de las reacciones adversas:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: leucopenia.

Frecuencia no conocida: trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia

Trastornos del sistema nervioso

Las benzodiazepinas causan depresión sobre el SNC dosis dependiente.

Muy frecuentes: sedación, fatiga, somnolencia.

Frecuentes: ataxia, confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión, mareos.

Poco frecuentes: cambios en la libido, impotencia, orgasmos menos intensos.

Raras: estado de alerta reducido

Frecuencia no conocida: tiempos de respuesta prolongados, síntomas extrapiramidales, temblor, trastornos visuales (diplopía, visión borrosa), disartria/dificultad para hablar, cefalea, convulsiones/crisis epilépticas, amnesia, desinhibición, euforia, coma, pensamientos/intentos suicidas, falta de atención/concentración, trastornos del equilibrio, vértigo, reacciones paradójicas, como ansiedad, estados de agitación, delirio, excitabilidad, comportamiento agresivo (hostilidad, agresión, rabia), trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones, psicosis.

Si se producen tales reacciones, el tratamiento con lorazepam debe interrumpido.

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: hipotensión, disminución leve de la presión arterial.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: insuficiencia respiratoria (dosis dependiente en la gravedad), apnea, empeoramiento de la apnea del sueño, empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: náuseas.

Raras: cambios en la saliva

Frecuencia no conocida: estreñimiento.

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: bilirrubina elevada, ictericia, transaminasas hepáticas elevadas, fosfatasa alcalina elevada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.

Raro: erupción

Frecuencia no conocida: reacciones alérgicas cutáneas, alopecia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: debilidad muscular, lasitud.

Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides,

angioedema, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia, hipotermia.

Dependencia/abuso

Incluso después de un período de tratamiento de unos días de toma diaria de lorazepam, pueden producirse fenómenos de abstinencia (por ejemplo, trastornos del sueño, aumento de los sueños) al interrumpir el tratamiento, especialmente cuando se interrumpe bruscamente. Ansiedad, estados de tensión, así como agitación e inquietud interna pueden reaparecer en forma exagerada (fenómenos de rebote).

Otros síntomas notificados después de la interrupción de benzodiazepinas incluyen cefalea, depresión, confusión, irritabilidad, sudoración, disforia, mareos, pérdida de la realidad, trastornos del comportamiento, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz y al tacto, percepción alterada, movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones/crisis epilépticas, temblor, espasmos abdominales, mialgia, estados de agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, mareos, hiperreflexia, pérdida de la memoria a corto plazo e hipertermia. Con el uso crónico de lorazepam en pacientes con epilepsia o aquellos que toman otros medicamentos que reducen el umbral de convulsiones (por ejemplo, antidepresivos), la interrupción brusca puede desencadenar convulsiones más frecuentes. El riesgo de síndrome de abstinencia aumenta con la duración del uso y la dosis. Estos síntomas generalmente pueden evitarse mediante una reducción gradual de la dosis.

Existen indicaciones de desarrollo de tolerancia con respecto al efecto sedante de las benzodiazepinas.

Existe riesgo de abuso con lorazepam. Los pacientes con antecedentes de abuso de medicamentos y/o alcohol presentan mayor riesgo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

Como regla básica debe considerarse siempre la posibilidad de intoxicación múltiple, por ejemplo ingesta de varios medicamentos con intención suicida. Desde el sistema espontáneo de notificaciones, se han conocido casos de sobredosis con lorazepam, principalmente en combinación con alcohol y/u otros medicamentos.

Síntomas de intoxicación

La sobredosis con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de gravedad de depresión del SNC, que pueden ir desde somnolencia hasta estados de coma. Los síntomas de una sobredosis leve pueden incluir adormecimiento, confusión, somnolencia, letargo, ataxia, disartria, reacciones paradójicas, hipotonía del sistema muscular y disminución de la presión arterial. En casos de intoxicación grave pueden producirse depresión respiratoria central y depresión circulatoria, pérdida de conocimiento y muerte (se requiere un control exhaustivo). En la fase de regresión de la intoxicación, se han observado estados graves de agitación.

Tratamiento de la intoxicación

Se recomiendan medidas de soporte y sintomáticas estándar; los parámetros vitales deben ser monitorizados. Si existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción del vómito.

Puede estar indicado el lavado gástrico si se realiza a tiempo o en pacientes con síntomas de intoxicación. La absorción también puede reducirse mediante la administración de carbón activado.

Respiración asistida para insuficiencia respiratoria. La hipotensión se puede tratar con fluido de reemplazo de plasma.

Aunque en casos graves puede usarse como antídoto el flumazenilo, un antagonista específico de benzodiazepinas, esto es solo una parte del tratamiento médico integral de una sobredosis. En este caso se pueden producir convulsiones. El lorazepam apenas se elimina por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: sistema nervioso; psicolépticos; ansiolíticos, derivados de benzodiazepinas, código ATC: N05BA06.

El lorazepam es una benzodiazepina con una duración de acción de corta a media.

Lorazepam es una sustancia psicotrópica de la clase de las 1,4 benzodiazepinas con propiedades ansiolíticas, reductoras de la tensión y de la agitación, así como efectos sedantes e hipnóticos. Además, lorazepam muestra efectos miorelajantes y anticonvulsivantes.

El lorazepam tiene una alta afinidad por sitios de unión específicos en el sistema nervioso central. Estos receptores de benzodiazepina están en estrecha relación funcional con los receptores del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA). Después de unirse al receptor de benzodiazepinas, lorazepam aumenta el efecto inhibitorio de la transmisión GABAérgica.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral, lorazepam es absorbido rápidamente y casi por completo. A una dosis de 2 mg, las semividas de absorción promedio medidas varían entre 10,8 y 40,4 minutos. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 1 a 2 horas. Después de una dosis única de 1 mg, el nivel máximo en plasma es de aproximadamente 10 a 15 ng/ml.

Cuando se administran 2 mg de lorazepam por vía oral, el valor determinado para la biodisponibilidad en comparación con la administración por vía intravenosa es del 94,1%.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1,3 L/kg. Los datos sobre la unión a proteínas plasmáticas de lorazepam, que se une principalmente a la albúmina, varían de 80,4 a 93,2%, que es ligeramente superior a los valores de 65 a 70% determinados para el metabolito principal, glucurónido de lorazepam.

Las concentraciones de lorazepam y conjugado encontradas en el líquido cefalorraquídeo son significativamente más bajas que las concentraciones plasmáticas concomitantes (en promedio, menos del 5% de los niveles plasmáticos respectivos).

El lorazepam y el glucurónido de lorazepam pasan a través de la barrera placentaria y entran en la circulación fetal y el líquido amniótico.

Se excretan pequeñas cantidades de lorazepam y el glucurónido en la leche materna.

Aproximadamente el 13% de las concentraciones séricas maternas máximas se han medido para el lorazepam y aproximadamente el 20% para el glucurónido.

Biotransformación

El principal metabolito del lorazepam, que sufre una biotransformación casi completa, es el glucurónido, que apenas tiene acción farmacológica en ensayos con animales.

Después de la administración IM de 4 mg de lorazepam, la concentración del glucurónido, que se forma con una vida media de aproximadamente 3,8 horas, se puede medir después de unos pocos minutos. La concentración de este metabolito se estabiliza después de 4 horas, manteniéndose durante aproximadamente 8 horas.

Eliminación

La semivida de eliminación se sitúa en un rango entre 12 a 16 horas, según varios estudios.

La semivida de eliminación determinada para el glucurónido es de 12,9 a 16,2 horas.

A una dosis oral de 3 mg de lorazepam/día, la concentración en estado estacionario se alcanzó después de 2 a 3 días. La concentración mínima media en el estado estacionario fue de 25,3 ng/mL, pero se encontraron diferencias inter individuales muy marcadas (17,1 a 43,8 ng/mL). La comparación de las semividas medidas después de la administración única y durante la fase de lavado, respectivamente (14,9 horas frente a 14,2 horas) muestra que el lorazepam no inhibe ni induce su degradación. El índice de acumulación (AUC día 8/AUC día 1) se encontró que era de 1,88.

Después de la ingestión de 2 mg de lorazepam ¹⁴C, se recuperó el 87,8% de la radioactividad en la orina a las 120 horas y el 6,6% en las heces. A través de la orina, menos del 0,5% de la dosis se excreta como lorazepam inalterado. El principal metabolito en la orina de 120 horas es el glucurónido (74,5% de la dosis).

En los primeros días de vida, la semivida de eliminación puede ser de 2 a 4 veces la semivida materna. Aparte de estos primeros días de vida, la semivida de eliminación terminal no muestra una dependencia significativa con la edad.

Insuficiencia renal

La absorción, el aclaramiento y la eliminación de lorazepam prácticamente no se modifican en los casos de insuficiencia renal, pero la eliminación del glucurónido farmacodinámicamente inactivo se retrasa considerablemente. La eliminación biliar aumenta con el deterioro de la función renal y la acumulación del glucurónido de lorazepam.

La hemodiálisis prácticamente no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del lorazepam no conjugado, pero el glucurónido inactivo se eliminó del plasma en un grado significativo.

Insuficiencia hepática

La eliminación de lorazepam no se altera significativamente por trastornos hepáticos (hepatitis, cirrosis). Sin embargo, la disfunción hepática grave puede llevar a una prolongación de la semivida terminal.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis únicas y repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad en conejos, ratas y ratones, lorazepam no mostró un potencial teratogénico ni afectó a la fertilidad. Sin embargo, se observaron alteraciones del comportamiento en la descendencia después de la exposición a largo plazo con benzodiazepinas de las madres.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato

Manitol

Celulosa microcristalina

Polacrilin potásico

Crospovidona

Sucralosa

Sabor a naranja

Estearato de magnesio [vegetal]

Óxido de hierro amarillo (E 172) (Lorazepam Aristo 2.5 mg solo)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Después de dividir los comprimidos bucodispersables: conserve la mitad restante del comprimido bucodispersable en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad. Usar dentro de las 24 horas siguientes

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener en el envase original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Al/Al/LDPE.

Lorazepam Aristo se presenta en envases de 20, 25, 28, 30, 40, 50, 60 o 500 comprimidos bucodispersables.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ARISTO PHARMA GMBH

Wallenroder Strasse 8-10

13435 Berlin, Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

83683 - Lorazepam Aristo 1 mg comprimidos bucodispersables EFG

83684 - Lorazepam Aristo 2,5 mg comprimidos bucodispersables EFG

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2019