

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temelor 4 mg/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene 4 mg/ml de lorazepam (4 mg por ampolla de 1 ml).

Excipientes con efecto conocido: alcohol bencílico, propilenglicol.

Cada ml contiene 21 mg de alcohol bencílico.

Cada ml contiene 840 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

Solución hipertónica transparente, incolora o casi incolora, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 12 años:

- Como premedicación, antes de intervenciones quirúrgicas o antes de procedimientos diagnósticos.
- Para el tratamiento sintomático de la ansiedad y tensión patológica en pacientes que, por algún motivo, no pueden tomar medicación oral.

Este medicamento está indicado en adultos, adolescentes, niños y lactantes a partir de 1 mes de edad:

- Para el control del estatus epiléptico.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Premedicación

Para obtener el máximo efecto beneficioso, la dosis debe calcularse en función del peso corporal (la dosis habitual es de 2-4 mg) y debe administrarse de la siguiente manera:

a) Administración IV:

Para un efecto óptimo se deben utilizar dosis de 0,044 mg/kg hasta un máximo de 2 mg, 15-20 minutos antes del procedimiento.

Esta dosis (administrada por vía intravenosa) será adecuada para la sedación de la mayoría de los pacientes adultos y normalmente no debe excederse en pacientes mayores de 50 años.

Se pueden administrar dosis mayores, hasta 0,05 mg/kg con un máximo de 4 mg.

El equipo necesario para las vías respiratorias debe estar disponible inmediatamente antes de la administración intravenosa de este medicamento.

b) Administración IM:

El efecto óptimo se alcanza administrando 0,05 mg/kg hasta un máximo de 4 mg, con un mínimo de 2 horas antes del procedimiento previsto. La dosis se ajusta individualmente. En pacientes de edad avanzada o debilitados o en pacientes con insuficiencia renal o hepática o con enfermedades respiratorias o cardiovasculares graves, se recomienda una reducción de la dosis.

En caso de anestesia local y en procedimientos diagnósticos que requieran intervención del paciente, puede ser adecuado el uso simultáneo de un analgésico.

La dosis debe reducirse en caso de administración concomitante de depresores del sistema nervioso central.

Temelor no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa.

Tratamiento sintomático de la ansiedad y tensión patológica en pacientes que, por algún motivo, no pueden tomar medicación oral.

La dosis inicial recomendada es de 2-4 mg por vía IV o 0,05 mg/kg por vía IM. (se prefiere la administración intravenosa).

Si es necesario, la dosis puede repetirse después de 2 horas. Tan pronto como se controle la sintomatología aguda, el paciente debe recibir el tratamiento adecuado para la afección subyacente. Se puede considerar el uso de comprimidos de lorazepam si se requiere un tratamiento adicional con benzodiazepinas.

Estatus epiléptico

Adultos: 4 mg por vía intravenosa.

Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden responder a dosis más bajas; por lo tanto, la mitad de la dosis normal para adultos puede ser suficiente.

Población pediátrica (a partir de 1 mes de edad): 0,1 mg/kg de peso corporal por vía intravenosa. Máximo 4 mg/dosis.

La velocidad de infusión no debe exceder los 2 mg/min.

Si la convulsión dura más de 10-15 minutos, el médico puede decidir si debe considerarse la administración de otra dosis. Se pueden administrar un máximo de 2 dosis.

Población pediátrica

El uso de este medicamento está contraindicado en niños menores de 12 años (ver sección 4.3) excepto en el manejo del estatus epiléptico (ver también las secciones 4.1, 4.3 y 4.4).

Uso en pacientes de edad avanzada y debilitados

Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes mayores de 50 años tienen una sedación más profunda y prolongada cuando se administra lorazepam por vía intravenosa.

En condiciones normales, una dosis inicial de 2 mg debería ser suficiente a menos que se desee un mayor grado de sedación y/o deterioro de la memoria preoperatoria.

Para pacientes de edad avanzada y debilitados, reduzca la dosis inicial en aproximadamente un 50% y ajuste la dosis según sea necesario y tolerado (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se recomienda el uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave. Cuando este medicamento se usa en pacientes con insuficiencia hepática o renal de leve a moderada, se recomienda una dosis inicial de 0,05 mg/kg (pero no más de 2 mg).

Método de administración

Para administración intramuscular e intravenosa.

Para consultar las instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Este medicamento no debe administrarse por vía intraarterial. Al igual que con otras benzodiazepinas inyectables, una inyección intraarterial puede causar espasmo arterial que provoca gangrena y puede requerir amputación.

Este medicamento también está contraindicado en pacientes con:

- síndrome de apnea del sueño;
- insuficiencia respiratoria grave;
- hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas;
- Miastenia gravis;
- insuficiencia hepática severa.

Este medicamento está contraindicado en niños menores de 12 años, excepto en el control del estatus epiléptico.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administración intravenosa

Para uso intravenoso, el lorazepam debe diluirse con una cantidad igual de un diluyente compatible (ver sección 6.6).

La administración intravenosa debe realizarse lenta y repetidamente.

Uno debe asegurarse de que la inyección no ocurra intraarterialmente y que no ocurra extravasación perivascular.

Alcohol

La tolerancia al alcohol y otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC) disminuirá en presencia de lorazepam, por lo que se debe recomendar a los pacientes que eviten este medicamento o usen una dosis reducida.

Las bebidas alcohólicas no deben consumirse durante al menos 24 a 48 horas después de recibir lorazepam, debido al efecto depresor general aditivo de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central.

Reducción de la capacidad de respuesta/rendimiento

Se recomienda que los pacientes tratados con lorazepam, permanezcan en observación durante las 24 horas posteriores a la administración de la última dosis.

Si se utiliza lorazepam para procedimientos de corta duración de forma ambulatoria, el paciente debe estar acompañado por un adulto responsable en el momento del alta.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan vehículos ni realicen actividades que requieran atención durante las 24-48 horas posteriores a la administración.

Una reducción en el rendimiento puede persistir durante períodos prolongados debido a la edad avanzada del paciente, el uso concomitante de otros medicamentos, el estrés debido a la cirugía o el estado general del paciente. También se debe advertir a los pacientes que caminar prematuramente (dentro de las 8 horas posteriores a la administración de lorazepam) puede provocar lesiones por atrapamiento.

Procedimientos endoscópicos

No hay datos suficientes para justificar el uso de lorazepam en procedimientos endoscópicos en pacientes ambulatorios.

Si estos procedimientos se realizan en pacientes hospitalizados, es necesaria una observación adecuada en una sala de recuperación y se debe reducir la actividad del reflejo faríngeo mediante anestesia local, previo al procedimiento endoscópico.

Coma/shock

No existen datos que puedan justificar el uso de lorazepam en estado de coma o shock.

Uso concomitante con escopolamina

No se recomienda el uso concomitante de escopolamina porque esta combinación puede conducir a una mayor incidencia de sedación, alucinaciones y comportamiento irracional.

Riesgo por el uso concomitante de opioides

El uso concomitante de lorazepam y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como el lorazepam con opioides debe reservarse para pacientes para los que no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de prescribir lorazepam de forma concomitante con opioides, se debe utilizar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también recomendación de dosis general en la sección 4.2).

Los pacientes deben ser seguidos de cerca en busca de signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. A este respecto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores (cuando corresponda) para que estén atentos a estos síntomas (ver sección 4.5).

Estado epiléptico

Se requiere precaución cuando se administre lorazepam a pacientes con estado epiléptico, especialmente pacientes que hayan recibido otros depresores del sistema nervioso central o pacientes gravemente enfermos.

Debe considerarse la posibilidad de depresión respiratoria u obstrucción parcial de las vías respiratorias. Debe disponerse de equipo de reanimación adecuado.

Trastornos psicóticos o depresivos

Lorazepam no está destinado al tratamiento primario de enfermedades psicóticas o trastornos depresivos, y no debe usarse como monoterapia en pacientes deprimidos.

Las benzodiazepinas pueden tener un efecto desinhibidor y pueden desencadenar tendencias suicidas en pacientes deprimidos.

Uso a largo plazo de lorazepam

No hay datos que respalden el uso a largo plazo de lorazepam.

Algunos pacientes han desarrollado discrasia sanguínea durante el tratamiento con benzodiazepinas; en algunos se observó un aumento en los valores de enzimas hepáticas.

Si se considera clínicamente necesario un tratamiento prolongado, se recomiendan análisis regulares de sangre y función hepática.

El tratamiento prolongado con benzodiazepinas debe reducirse gradualmente.

Pacientes de edad avanzada

Como con cualquier premedicación, se requiere extrema precaución cuando se administra lorazepam en pacientes de edad avanzada o gravemente enfermos y pacientes con retención pulmonar limitada (EPOC, síndrome de apnea del sueño), debido a la posibilidad de apnea y/o insuficiencia cardíaca hipóxica. El equipo de reanimación para asistencia de ventilación debe estar fácilmente disponible.

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

Deterioro de la función renal o hepática

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deben ser monitoreados de cerca y la dosis debe ajustarse cuidadosamente de acuerdo con sus reacciones. Dosis más bajas pueden ser suficientes en estos pacientes.

Las mismas precauciones se aplican a pacientes ancianos o debilitados y pacientes con insuficiencia respiratoria crónica.

Insuficiencia renal

No se recomienda el uso de lorazepam en pacientes con insuficiencia renal. Si se usa lorazepam en pacientes con enfermedad hepática o renal de leve a moderada, se debe usar la dosis efectiva más baja ya que la duración del efecto puede prolongarse en esas circunstancias.

Glaucoma agudo de ángulo estrecho

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

Reacciones paradójicas

La ansiedad puede ser un síntoma de varias otras condiciones. Debe tenerse en cuenta que la queja del paciente puede estar relacionada con una condición física o psiquiátrica subyacente para la cual se dispone de un tratamiento más específico.

Durante el tratamiento con benzodiazepinas, se informaron ocasionalmente reacciones paradójicas tales como inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad, desesperación, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis y comportamiento inapropiado. Estas reacciones son más probables en niños y pacientes de edad avanzada. Si esto ocurre, se debe suspender el uso del medicamento.

Hipotensión

Aunque rara vez se ha producido hipotensión, las benzodiazepinas deben administrarse con precaución en pacientes en los que un descenso de la presión arterial pueda provocar complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares. Esto es particularmente importante en pacientes de edad avanzada.

Trastorno gastrointestinal proximal

En ratas tratadas con lorazepam durante más de un año a dosis de 6 mg/kg/día se observó una dilatación del esófago. La dosis sin efecto fue de 1,25 mg/kg/día (aproximadamente 6 veces la dosis terapéutica máxima en humanos que es de 10 mg/día). El efecto solo fue reversible si el tratamiento se suspendió dentro de los dos meses posteriores a la primera observación de este fenómeno. La importancia clínica de esto no está clara. Sin embargo, con el uso a largo plazo de lorazepam y en pacientes geriátricos, se requiere precaución y control frecuente de los síntomas de un trastorno gastrointestinal proximal. No se recomienda el uso de lorazepam por periodos prolongados.

Amnesia anterógrada

Las benzodiazepinas pueden causar amnesia anterógrada. Esto suele ocurrir varias horas después de la ingestión. Por lo tanto, para reducir el riesgo, los pacientes deben poder dormir de forma continua durante 7/8 horas (ver también la sección 4.8).

Población pediátrica

El uso de lorazepam está contraindicado en niños menores de 12 años, excepto en el control del estatus epiléptico (ver secciones 4.1, 4.2 y 4.3).

Después de la administración de lorazepam, especialmente en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, se notificaron ataques epilépticos y mioclonías.

Este medicamento contiene alcohol bencílico y propilenglicol (ver más adelante en “Información sobre excipientes”).

Los niños pueden ser sensibles a los demás componentes de este medicamento: alcohol bencílico y propilenglicol. El alcohol bencílico puede provocar reacciones tóxicas o anafilactoides en lactantes y niños de hasta 3 años (ver sección 4.3).

Abuso y dependencia de drogas

No hay datos clínicos con respecto al abuso o dependencia. Sin embargo, según la experiencia con benzodiazepinas orales, los médicos deben saber que la administración repetida de lorazepam durante un período prolongado puede provocar dependencia física y/o psicológica.

El riesgo aumenta con dosis más altas y uso a largo plazo y aumenta aún más en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas.

En caso de dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento puede estar asociada con síntomas de abstinencia. Los síntomas informados después de la interrupción de las benzodiazepinas orales incluyen dolores de cabeza, dolor muscular, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, inquietud, confusión, irritabilidad, sudoración y síntomas de rebote en los que los síntomas que dieron lugar al tratamiento con benzodiazepinas aumentaron el retorno. Puede ser difícil distinguir estos síntomas de los síntomas originales para los que se recetó el producto.

En casos graves, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, tinnitus, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, sensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico, movimientos involuntarios, vómitos, alucinaciones y convulsiones. Las convulsiones pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad convulsiva preexistente o en pacientes que usan otros medicamentos que reducen el umbral de convulsión, como los antidepresivos.

Los síntomas de abstinencia, y especialmente los más severos, ocurren con mayor frecuencia en pacientes tratados con dosis altas durante un largo período de tiempo. Sin embargo, también se notifican síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con benzodiazepinas en dosis terapéuticas, especialmente si el tratamiento se interrumpe bruscamente. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia/fenómenos de rebote es mayor si el tratamiento se interrumpe bruscamente, debe disminuirse gradualmente.

Información sobre excipientes

Alcohol bencílico

Este medicamento contiene 21 mg de alcohol bencílico en cada 1 ml de solución inyectable (ver sección 2). El alcohol bencílico puede causar reacciones alérgicas.

La administración intravenosa de alcohol bencílico se ha asociado con eventos adversos graves y muerte en recién nacidos ("síndrome de jadeo"). Aunque las dosis terapéuticas normales de este producto generalmente liberan cantidades de alcohol bencílico significativamente más bajas que las dosis reportadas en asociación con el síndrome de jadeo, se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que puede ocurrir toxicidad.

Los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer son más propensos a desarrollar toxicidad. Las formulaciones que contienen alcohol bencílico no deben usarse durante más de 1 semana en niños menores de 3 años, a menos que sea necesario.

Si es necesario el uso de este medicamento, es importante tener en cuenta la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes. Los volúmenes elevados se deben usar con precaución y solo en caso necesario, especialmente en mujeres embarazadas o en período de lactancia o en pacientes con insuficiencia hepática o renal debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Propilenglicol Este medicamento contiene 840 mg de propilenglicol en cada 1 ml de solución inyectable (ver sección 2).

Se requiere vigilancia médica, incluida la medición de la brecha osmolar y/o aniónica, en pacientes con alteraciones en la función hepática y/o renal que reciben ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol. Se han notificado varios efectos adversos atribuidos al propilenglicol, tales como insuficiencia renal (necrosis tubular aguda), fallo renal agudo e insuficiencia hepática.

La administración prolongada de productos que contienen propilenglicol, así como la administración conjunta con otro sustrato para la alcohol deshidrogenasa (ej. etanol), aumenta el riesgo de acumulación de propilenglicol y toxicidad, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

La población predispuesta a la acumulación de propilenglicol y las posibles reacciones adversas asociadas incluye pacientes con un sistema enzimático de alcohol deshidrogenasa y aldehído deshidrogenasa alterados, están incluidos niños menores de 5 años, mujeres embarazadas, pacientes con insuficiencia renal o hepática grave y aquellos que reciben tratamiento con disulfiram o metronidazol.

Las dosis de propilenglicol de 1 mg/kg/día pueden provocar reacciones adversas graves en recién nacidos; las dosis de ≥ 50 mg/kg/día pueden provocar reacciones adversas en niños menores de 5 años, especialmente si el bebé o el niño está recibiendo otros medicamentos que contienen propilenglicol o alcohol.

La administración de ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol a mujeres embarazadas o en período de lactancia solo debe considerarse caso por caso (ver sección 4.6).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las benzodiazepinas, incluido el lorazepam, producen efectos aditivos depresores del SNC cuando se administran junto con otros agentes como alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antihistamínicos sedantes, anticonvulsivantes y anestésicos.

Alcohol

No se recomienda el uso concomitante con alcohol.

Haloperidol

Se han notificado casos de apnea, coma, bradicardia, paro cardíaco y muerte con el uso concomitante de lorazepam y haloperidol.

Escopolamina

El uso concomitante de escopolamina mostró una mayor incidencia de sedación, alucinaciones y comportamiento irracional.

Clozapina

El uso concomitante de clozapina y lorazepam puede causar una marcada sedación, salivación excesiva y ataxia.

Valproato

El valproato puede inhibir la glucuronidación de lorazepam (aumento de los niveles séricos: mayor riesgo de somnolencia).

Probenecid

El probenecid aumenta la vida media del lorazepam y reduce el aclaramiento debido a la inhibición de la glucuronidación.

Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas o medicamentos relacionados como el lorazepam con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. Se debe limitar la dosis y la duración del uso concomitante (ver sección 4.4).

No se observaron ni notificaron interacciones con las pruebas de laboratorio.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de lorazepam durante el embarazo. Cuando se administra lorazepam durante el embarazo, puede ocurrir hipotermia, depresión respiratoria e hipotonía (Síndrome del bebé flácido) como resultado de la acción farmacológica del lorazepam en el recién nacido.

En caso de uso prolongado, pueden aparecer síntomas de abstinencia en el niño.

Los estudios experimentales en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos para el embarazo, el desarrollo del embrión, el parto o el desarrollo posnatal.

Este medicamento solo debe usarse durante el embarazo si es estrictamente necesario durante el período más breve posible y con la dosis más baja posible.

Este medicamento contiene alcohol bencílico y propilenglicol (ver sección 4.4 “Información sobre excipientes”). El alcohol bencílico puede atravesar la placenta. No se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad para la reproducción o para el desarrollo en animales o humanos, pero el propilenglicol puede llegar al feto. La administración de ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol a mujeres embarazadas solo debe considerarse caso por caso.

Lactancia

Debido a que el lorazepam se excretan por la leche materna en pequeñas cantidades, su uso no está recomendado en madres lactantes.

Este medicamento contiene alcohol bencílico y propilenglicol (ver sección 4.4 “Información sobre excipientes”). Es probable que el alcohol bencílico presente en el suero materno pase a la leche materna y un niño amamantado puede tomarlo por vía oral. No se ha demostrado que el propilenglicol cause toxicidad reproductiva o del desarrollo en animales o humanos, pero el propilenglicol pasa a la leche materna y el lactante puede tomarlo por vía oral. La administración de ≥ 50 mg/kg/día de propilenglicol a mujeres en período de lactancia solo debe considerarse caso por caso.

Fertilidad

No hay datos sobre los posibles efectos del lorazepam administrado por vía parenteral sobre la fertilidad femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que todos los pacientes que usan inhibidores del sistema nervioso central, se debe advertir a los pacientes que usan lorazepam que no deben manejar máquinas peligrosas ni conducir vehículos hasta que dejen de sentir sueño o mareos.

Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan vehículos ni realicen actividades que requieran atención durante las 24 a 48 horas posteriores a la administración de lorazepam. Una reducción del rendimiento puede persistir durante períodos prolongados debido a la edad avanzada del paciente, al uso concomitante de otros agentes, al estrés debido a la cirugía o al estado general del paciente.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas generalmente se observan al comienzo del tratamiento. Generalmente se vuelven menos severas o desaparecen con la continuación del tratamiento o la reducción de la dosis.

Los incidentes informados dependen de la dosis, la vía de administración y el uso concomitante de otros medicamentos que suprimen el sistema nervioso central.

Los siguientes efectos adversos se han observado con las siguientes frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raro ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se clasifican según su gravedad decreciente.

<i>Clasificación de órganos del sistema</i>	<i>Muy frecuentes ($\geq 1/10$)</i>	<i>Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i>	<i>Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)</i>	<i>Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				Discrasia sanguínea
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión, depresión, aplanamiento emocional, trastornos del sueño, cambios en la libido;	Amnesia anterógrada temporal o trastorno de la memoria, reacciones paradójicas.*
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Sedación, somnolencia, mareos, ataxia	Cefalea, disminución del estado de alerta.	
<i>Trastornos oculares</i>			Alteraciones visuales, diplopía.	
<i>Trastornos vasculares</i>				Hipotensión, hipertensión.
<i>Trastornos gastrointestinales</i>			Náuseas, síntomas gastrointestinales.	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Pruebas de función hepática anormales
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			Reacciones alérgicas de la piel.	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		Debilidad muscular		

<i>Clasificación de órganos del sistema</i>	<i>Muy frecuentes</i> ($\geq 1/10$)	<i>Frecuentes</i> ($\geq 1/100$ a <1/10)	<i>Poco frecuentes</i> ($\geq 1/1.000$ a <1/100)	<i>Raras</i> ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga			

*Durante el tratamiento con benzodiazepinas, se han comunicado ocasionalmente reacciones paradójicas como agitación, nerviosismo, irritabilidad, agresividad, desesperación, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis y comportamiento inapropiado. Estas reacciones son más probables en niños y pacientes de edad avanzada.

Después de la administración intramuscular: dolor, sensación de ardor y enrojecimiento en el lugar de la inyección.

Tras la administración intravenosa: flebitis local, dolor inmediatamente después de la inyección y enrojecimiento observado durante un período de observación de 24 horas.

El 1,6 % de los pacientes notificaron dolor inmediatamente después de la inyección, mientras que el 0,5 % de los pacientes notificaron dolor 24 horas después de la inyección.

Una inyección intraarterial puede provocar un espasmo arterial, lo que posiblemente provoque gangrena, por lo que puede ser necesaria una amputación (ver sección 4.3).

Puede producirse una cierta pérdida de eficacia del efecto sedante e hipnótico de las benzodiazepinas tras su uso repetido durante varias semanas.

La tolerancia a los efectos de las benzodiazepinas puede ocurrir después del uso repetido.

La depresión preexistente puede manifestarse cuando se usan benzodiazepinas.

En pacientes con sedación severa, puede ocurrir obstrucción parcial del tracto respiratorio. La administración intravenosa de lorazepam, solo y en una dosis superior a la recomendada o en la dosis recomendada junto con otros agentes utilizados durante la anestesia, puede causar una sedación intensa.

Por lo tanto, el equipo necesario para mantener abiertas las vías respiratorias y apoyar la respiración/ventilación debe estar disponible y debe usarse si es necesario.

Puede ocurrir amnesia anterógrada con el uso de dosis terapéuticas de lorazepam, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden ir acompañados de un comportamiento inapropiado (ver también la sección 4.4).

Durante la administración de lorazepam, rara vez se ha informado toxicidad por propilenglicol (p. ej., acidosis de lactato, hiperosmolalidad, hipotensión).

Otros síntomas de toxicidad por propilenglicol son falta de respuesta, taquipnea, taquicardia, diaforesis y toxicidad del sistema nervioso central, incluidas crisis epilépticas y hemorragia intraventricular. Dichos síntomas pueden esperarse en pacientes con insuficiencia renal y en niños (ver también la sección 4.4).

Abuso y dependencia de drogas (ver sección 4.4)

El uso de lorazepam, (también en dosis terapéuticas) puede producir dependencia física. Los síntomas informados después de la interrupción del tratamiento con benzodiazepinas incluyen: dolor de cabeza, dolor muscular, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, inquietud, confusión, irritabilidad, sudoración y síntomas de rebote, con recurrencia de los síntomas que conducen al tratamiento con benzodiazepinas en mayor medida. Puede ser difícil distinguir estos síntomas de los síntomas originales para los que se indicó el producto.

En casos graves, pueden presentarse los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, tinnitus, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, sensibilidad a la luz, al sonido y al contacto físico, movimientos involuntarios, vómitos, alucinaciones y convulsiones.

Las convulsiones/ataques pueden ser más comunes en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes o que están tomando otros medicamentos que reducen el umbral convulsivo, como los antidepresivos.

Las convulsiones pueden ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de convulsiones o en pacientes que usan otros medicamentos que reducen el umbral de convulsiones, como los antidepresivos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas y tratamiento de la sobredosis

Al igual que con otras benzodiazepinas, una sobredosis no provocará una situación que ponga en peligro la vida, excepto en combinación con otras drogas con efectos inhibitorios sobre el sistema nervioso central (incluido el alcohol).

En el tratamiento de la sobredosis con cualquier medicamento, se debe tener en cuenta que el paciente puede haber tomado diferentes medicamentos.

Se debe prestar especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares en la unidad de cuidados intensivos.

La sobredosis de benzodiazepinas generalmente produce diferentes grados de amortiguamiento del sistema nervioso central, que van desde somnolencia hasta coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo. En casos severos, pueden presentarse síntomas como ataxia, hipotensión, hipotonía, depresión respiratoria, raramente coma (etapas 1 a 3) y, muy raramente, la muerte del paciente.

El flumazenil puede ser útil como antídoto.

Este medicamento contiene propilenglicol. Se han informado varios efectos secundarios con dosis altas (500 mg/kg/día o más) o uso prolongado de propilenglicol, como hiperosmolalidad, acidosis láctica; alteración de la función renal (necrosis tubular aguda), insuficiencia renal aguda; cardiotoxicidad (arritmia, hipotensión); trastornos del sistema nervioso central (depresión, coma, convulsiones); depresión respiratoria, disnea; alteración de la función hepática; reacción hemolítica (hemólisis intravascular) y hemoglobinuria; o insuficiencia multiorgánica. Tal exposición puede lograrse si la dosis del producto excede significativamente la dosis recomendada.

El riesgo de estos síntomas es mayor en pacientes con insuficiencia renal y en niños (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de las benzodiazepinas, código ATC: N05BA06.

Lorazepam es una benzodiazepina. Tiene propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas, anticonvulsivas y relajantes musculares. El mecanismo exacto de acción de las benzodiazepinas aún no se ha dilucidado por completo. Parece que ejercen su actividad a través de diferentes mecanismos. Es probable que las benzodiazepinas ejerzan sus efectos uniéndose a receptores específicos en diferentes sitios del sistema nervioso central. Actuando así, potencian la inhibición sináptica o presináptica conseguida por el ácido gamma aminobutírico, o influyen directamente en los mecanismos responsables de desencadenar los potenciales de acción.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El lorazepam se absorbe rápidamente después de la administración intramuscular. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan aproximadamente entre 60 y 90 minutos después de la administración intramuscular. La vida media de eliminación media del lorazepam no conjugado en plasma humano es de

aproximadamente 12 a 16 horas después de la administración intramuscular o intravenosa. Basado en la vida media de eliminación, las concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de 3 a 5 días.

Distribución

Tras la administración intravenosa, el volumen medio de distribución es de aproximadamente 1,3 litros/kg. El lorazepam libre cruza la barrera hematoencefálica sin obstáculos a través de la difusión pasiva. El lorazepam se une aproximadamente en un 92 % a las proteínas plasmáticas humanas a una concentración de lorazepam de 160 ng/ml.

Biotransformación

El lorazepam se metaboliza a un glucurónido farmacológicamente inactivo mediante un proceso simple de un solo paso. Existe un riesgo mínimo de acumulación después de dosis repetidas, proporcionando un amplio margen de seguridad. El aclaramiento total de lorazepam después de la dosis intravenosa es de aproximadamente 1,0-1,2 ml/min/kg.

Lorazepam no tiene metabolitos activos principales.

Según estudios in vitro, múltiples enzimas UGT contribuyen a la glucuronidación hepática de R- y S-lorazepam. Tanto R- como S-lorazepam fueron glucuronizados por UGT2B4, 2B7 y 2B15; otras enzimas UGT hepáticas y extrahepáticas también metabolizaron tanto R- como S-lorazepam in vitro.

Eliminación

La edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la cinética del lorazepam. En un estudio, se informó una disminución estadísticamente significativa en la depuración general en pacientes de edad avanzada, pero la vida media de eliminación no se vio afectada significativamente.

Después de una dosis única de 2 mg y 4 mg de lorazepam por vía intravenosa a pequeños grupos de pacientes sanos (n=6 y n=7 pacientes, respectivamente), se estimó que la excreción urinaria acumulada de glucurónido de lorazepam fue superior al 80 % de la dosis.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Recién nacidos (desde el nacimiento hasta 1 mes de edad): después de una dosis intravenosa única de lorazepam de 0,05 mg/kg (n=4) o 0,1 mg/kg (n=6), el aclaramiento total medio se normalizó al peso corporal en un 80 % disminuido en relación con los adultos normales, la vida media terminal aumentó 3 veces y el volumen de distribución en los recién nacidos con asfixia neonatal disminuyó un 40 % en relación con los adultos normales. Todos los recién nacidos tenían una edad gestacional de ≥ 37 semanas.

No hubo una diferencia significativa relacionada con la edad en el aclaramiento normalizado por peso corporal en niños, adolescentes y adultos, observado en 50 niños de 2,3 a 17,8 años. Los análisis de farmacocinética poblacional en niños (excluidos los recién nacidos) también indican una farmacocinética similar en adultos.

Pacientes de edad avanzada

Después de dosis intravenosas únicas de lorazepam de 1,5 a 3 mg por inyección, el aclaramiento corporal total medio de lorazepam se redujo en aproximadamente un 20 % en pacientes de edad avanzada en relación con adultos más jóvenes.

Género

El género no tiene efecto sobre la farmacocinética de lorazepam.

Insuficiencia renal

En estudios farmacocinéticos de dosis única en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, desde leve hasta insuficiencia total, no se observaron cambios significativos en la absorción, el aclaramiento o la excreción de lorazepam. La eliminación del metabolito glucurónido inactivo se redujo significativamente. En un estudio en el que se administró lorazepam de forma subcrónica a 2 pacientes con insuficiencia renal crónica, se notificó una reducción en la eliminación y una prolongación concomitante de la vida media de eliminación de lorazepam. La hemodiálisis no tuvo un efecto significativo sobre la

farmacocinética del lorazepam no metabolizado, pero provocó una eliminación sustancial del glucurónido plasmático inactivo.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (hepatitis, cirrosis por consumo excesivo de alcohol) no se observaron cambios en el aclaramiento de lorazepam.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No aplica.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Macrogol 400
Alcohol de bencilo
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 18 meses.

Estabilidad después de la dilución:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 1 hora a 2-8°C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (2°C – 8°C). Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución/primer apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Temelor se presenta en ampollas de vidrio transparente de tipo I (Ph.Eur) con una capacidad de llenado de 2 ml. Las ampollas se colocan en bandejas moldeadas de cloruro de polivinilo, que luego se sellan con una lámina protectora de PE transparente.

Las bandejas de cloruro de polivinilo se introducen en una caja de cartón junto con un prospecto.

Caja de 5 y 10 ampollas de solución de 1 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Temelor es ligeramente viscoso cuando se enfría.

Administración intramuscular:

Para facilitar la administración intramuscular, se recomienda la dilución con un volumen igual de una solución compatible, como NaCl al 0,9 %, Glucosa al 5 %, Agua bacteriostática para preparaciones inyectables con alcohol bencílico, NaCl bacteriostático para preparaciones inyectables con alcohol bencílico, Agua bacteriostática para preparaciones inyectables con parabeno y agua para preparaciones inyectables.

Temelor también se puede administrar sin diluir, si se administra profundamente en una gran masa muscular.

Administración intravenosa:

En caso de administración intravenosa, Temelor siempre debe diluirse con un volumen igual de uno de los siguientes diluyentes: 0,9 % NaCl, 5 % Glucosa, agua bacteriostática para preparaciones inyectables con alcohol bencílico, NaCl bacteriostático para preparaciones inyectables con alcohol bencílico, agua bacteriostática para preparaciones inyectables con parabeno y agua para preparaciones inyectables.

La tasa de inyección no debe exceder los 2 mg/min. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas o decoloraciones antes de la administración.

Instrucciones de dilución para uso intravenoso

Extraiga la cantidad deseada de Temelor en la jeringa, luego succione lentamente el volumen deseado de diluyente. Retraiga el pistón ligeramente para proporcionar un espacio de mezcla adicional. Mezcle inmediatamente el contenido girando repetidamente la jeringa hasta que se forme una solución homogénea. No agite vigorosamente ya que esto causará burbujas de aire.

Temelor no debe mezclarse con otros medicamentos en la misma jeringa. No lo use si la solución ha desarrollado un color o un precipitado (ver sección 4.2).

No hay requisitos especiales para su eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Medochemie Iberia, S.A.

Rua José Maria Nicolau, no 6, 7oB,

1500 662 Lisboa

Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

