

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lorazepam Normon 2 mg comprimidos EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de lorazepam

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 55,6 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.

Comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos, serigrafiados con “LZ” en una cara y ranurados en la otra, con un diámetro de 6,6 mm  $\pm$  10%.

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

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

La dosis diaria suele ser de 0,5 a 2,5 mg de lorazepam dividida en 2 o 3 tomas o como una dosis única por la noche. En casos aislados, especialmente en pacientes hospitalizados, la dosis diaria puede aumentarse hasta un máximo de 7,5 mg teniendo en cuenta 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) se puede administrar 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 entre 1 y 2 horas antes del procedimiento.

### **Poblaciones especiales**

#### *Pacientes de edad avanzada o 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 la 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.

#### *Recomendación*

Para las distintas dosis hay disponibles formas farmacéuticas con el principio activo lorazepam en distintas concentraciones.

#### Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos deben tomarse enteros con algo de líquido, con o sin comida.

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).

En enfermedades agudas, el tratamiento con lorazepam debe limitarse a dosis únicas o durante unos pocos días. En enfermedades crónicas, la duración del tratamiento depende de la evolución. Tras dos semanas de toma diaria, el médico debe sopesar la necesidad de continuar el tratamiento con lorazepam reduciendo gradualmente la dosis, si aún está indicado el tratamiento.

Hay que resaltar que, tras un tratamiento prolongado (superior a 1 semana) y la interrupción brusca del medicamento, puede producirse un incremento transitorio de trastornos del sueño, ansiedad y tensión, inquietud y agitación. Por tanto, el tratamiento no debe interrumpirse de forma brusca, sino que debe haber una reducción gradual de la dosis.

### 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 por alcohol u otros fármacos depresores del sistema nervioso central (p. ej., 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 monitorizar la respuesta individual del paciente al medicamento para poder detectar una posible sobredosis lo antes posible. Esto es especialmente importante en niños, pacientes de edad avanzada y pacientes con un estado de salud general deficiente. Es posible que estos pacientes sean más sensibles al efecto de lorazepam, por lo que deben monitorizarse con más frecuencia durante el tratamiento.

##### Riesgos debidos al 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 benzodiazepinas, con opioides solo está indicada en pacientes sin tratamientos alternativos. Si, no obstante, se considera necesaria la prescripción concomitante de lorazepam con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más corta posible (ver también Posología y forma de administración 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).

##### Depresión respiratoria

La administración de benzodiazepinas, lo que incluye el lorazepam, puede provocar depresión respiratoria con un posible desenlace mortal.

Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. Por este motivo, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) sobre estos síntomas (ver sección 4.5).

##### Depresión u otros trastornos psiquiátricos

Lorazepam no está indicado para el tratamiento primario de enfermedades psicóticas o trastornos depresivos. En pacientes depresivos, pueden reaparecer síntomas depresivos preexistentes o empeorar el estado depresivo. En estos pacientes, el tratamiento con benzodiazepinas puede desenmascarar tendencias al suicidio, lo que hace necesario 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

Si bien la biodisponibilidad y la metabolización de lorazepam no se modifican en caso de insuficiencia renal, y solo se modifican considerablemente en caso de insuficiencia hepática grave, se aconseja precaución especial debido a la mayor sensibilidad observada por el efecto de este medicamento, también en pacientes de edad avanzada, entre los que el riesgo de caídas es mayor, especialmente cuando se levantan por la noche.

Al igual que con todas las benzodiazepinas, el uso de lorazepam puede empeorar una encefalopatía hepática. Por consiguiente, lorazepam se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave y/o con encefalopatía hepática.

### 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 a las benzodiazepinas con una semivida intermedia larga, cuando se administra como somnífero, especialmente con dosis más altas y una duración del sueño demasiado corta, pueden observarse efectos de resaca. Por consiguiente, se debe asegurar que se dispone de un tiempo de sueño suficiente (unas 7 a 8 horas).

### Amnesia

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

Además, se deben dar instrucciones precisas para el día a día de los pacientes teniendo en cuenta sus circunstancias particulares (p. ej., actividad profesional).

### Reacciones paradójicas

Se han notificado reacciones paradójicas poco frecuentes con el uso de benzodiazepinas (ver sección 4.8). Estas reacciones deben preverse, especialmente en niños y pacientes de edad avanzada. Si se observan reacciones paradójicas, se debe suspender el tratamiento con lorazepam.

### Debilidad muscular

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

Existe riesgo de dependencia primaria con lorazepam. La toma diaria durante algunas semanas puede implicar un riesgo de desarrollar dependencia mental y física, no solo en caso de uso abusivo de dosis especialmente altas, sino también con dosis terapéuticas. El riesgo aumenta con la duración de la toma y la dosis, y es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y medicamentos, así como en pacientes con trastornos graves de la personalidad. En términos generales, las benzodiazepinas solo se deben prescribir durante períodos cortos (p. ej., dos a cuatro semanas). El uso continuado requiere una indicación preceptiva y un análisis cuidadoso del beneficio terapéutico en relación al 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.

### Reacciones anafilácticas/anafilactoides

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema con afectación de lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera o subsecuentes dosis de benzodiazepinas. En algunos pacientes, el consumo de benzodiazepinas provocó otros síntomas como disnea, estrechamiento de la garganta o náuseas y vómitos. Algunos pacientes requirieron tratamiento médico en el servicio de emergencias. Si el angioedema afecta a lengua, glotis o laringe, se puede producir una obstrucción de las vías respiratorias con desenlace potencialmente mortal. Los pacientes que desarrollan angioedema durante el tratamiento con una benzodiazepina no deben ser expuestos de nuevo a este 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, lo cual 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 Posología).

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.

### Lorazepam Normon 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**

La administración concomitante de lorazepam con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (p. ej., antipsicóticos, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos/sedantes, anestésicos, betabloqueantes, analgésicos opioides, antihistamínicos sedantes, antiepilépticos) y el alcohol puede producir una potenciación mutua de los efectos depresores sobre el sistema nervioso central.

### 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/opioides

La administración concomitante de medicamentos sedantes, como benzodiazepinas, con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor sobre el sistema nervioso central añadido. Se deben limitar la dosis y la duración de la administración concomitante (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

Puede aumentar el efecto de los relajantes musculares y los analgésicos.

### Anticonvulsivantes

La administración concomitante de lorazepam y ácido valproico puede provocar un aumento de las concentraciones plasmáticas y una disminución del aclaramiento de lorazepam. La dosis de lorazepam se debe reducir en un 50 % cuando se administre juntamente con ácido valproico. 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 benzodiazepinas 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 benzodiazepinas.

### 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, betabloqueantes, 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 acción prolongada de lorazepam, debido a un aumento de la semivida y una disminución del aclaramiento total. En caso de uso concomitante de probenecid será necesario reducir en un 50 % aproximadamente la dosis de lorazepam.

#### 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 y aminofilina puede reducir el efecto sedante de las benzodiazepinas, incluido el lorazepam.

#### Otros medicamentos que potencian el efecto sedante del lorazepam

- Lofexidina, nabilona 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.

#### 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.

En pacientes en tratamiento prolongado con otros medicamentos resulta poco fiable prever el tipo y alcance individual de las interacciones, por lo que hay que prestar especial precaución, especialmente al inicio del tratamiento.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Lorazepam no deberá ser usado durante el embarazo. Dado que no se ha establecido una experiencia suficiente de lorazepam en el entorno obstétrico, se debe evitar su administración para esta indicación.

El médico debe aconsejar a las pacientes en edad fértil que notifiquen de inmediato un embarazo durante el tratamiento con lorazepam, en cuyo caso el médico tomará una decisión sobre la interrupción del tratamiento.

En ensayos publicados se ha sugerido que el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre de embarazo está asociado a un mayor riesgo de malformaciones. Se han notificado casos de malformación y retraso mental de niños con exposición prenatal tras sobredosis o intoxicación.

Se ha informado de que el uso de benzodiazepinas durante varias semanas o más del embarazo pueden desencadenar un síndrome de abstinencia posterior al nacimiento en el recién nacido. En neonatos cuyas madres habían tomado benzodiazepinas al final del embarazo o durante el parto, se han notificado síntomas como actividad reducida, tono muscular reducido, hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria, apnea, dificultad para mamar y una peor respuesta metabólica al estrés por frío (conocido como "síndrome del bebé flácido"). Ver secciones 5.2 y 5.3.

##### Lactancia

Dado que lorazepam se excretan en la leche materna, su uso está contraindicado en madres en lactancia a menos que el beneficio previsto en la mujer supere el riesgo potencial en el lactante (ver sección 5.2). Se han detectado casos de sedación e incapacidad de mamar en neonatos lactantes cuyas madres se encontraban bajo tratamiento con benzodiazepinas. Los niños de madres en lactancia deberán ser monitorizados en cuanto a posibles efectos farmacológicos (p. ej., sedación e irritabilidad).

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso cuando se usa conforme a lo previsto, lorazepam puede afectar considerablemente la capacidad para conducir y manejar máquinas. Esto se da especialmente cuando se combina con alcohol.

Por consiguiente, se debe evitar conducir vehículos, manejar máquinas o realizar cualquier otra actividad peligrosa hasta que se haya demostrado que la capacidad de reacción del paciente no se ve afectada por el lorazepam. La decisión debe adoptarla en cada caso el médico teniendo en cuenta la respuesta del paciente y la dosis correspondiente.

#### 4.8. Reacciones adversas

Cabe esperar reacciones adversas especialmente al inicio del tratamiento, con las dosis más altas y entre la población descrita en las secciones 4.3 y 4.4., que pueden resolverse espontáneamente durante el tratamiento o tras 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 ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Muy frecuentes</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ hasta $< 1/10$ )	<b>Poco frecuentes</b> ( $\geq 1/1.000$ hasta $< 1/100$ )	<b>Raras</b> ( $\geq 1/10.000$ hasta $< 1/1.000$ )	<b>Muy raras</b> ( $< 1/10.000$ )	<b>Frecuencia no conocida</b> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>					
				Leucopenia	Trombopenia, agranulocitosis, pancitopenia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>					
Sedación, fatiga, somnolencia	Ataxia, confusión, depresión, desenmascaramiento de una depresión, sensación de mareo	Cambio de la libido, impotencia, orgasmos menos intensos	Estado de alerta reducido		Lentitud en el tiempo de respuesta, síntomas extrapiramidales, temblor, vértigo, alteraciones visuales (diplopía, visión borrosa), disartria/habla pastosa, cefalea, convulsiones/crisis, amnesia, desinhibición, euforia, coma, ideas/intentos suicidas, atención/concentración alterada, trastornos del equilibrio, reacciones paradójicas como ansiedad, agitación, delirio, excitación, comportamiento agresivo (hostilidad, agresión, ira),

					trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones, psicosis. Si aparecen este tipo de reacciones, se debe suspender el tratamiento con lorazepam.
<i>Trastornos cardíacos</i>					
					Hipotensión, ligera caída de la tensión arterial
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>					
					Insuficiencia respiratoria (dependiente de la dosis), apnea, empeoramiento de una apnea del sueño, empeoramiento de una enfermedad pulmonar obstructiva
<i>Trastornos gastrointestinales</i>					
		Náuseas	Cambios en la saliva		Estreñimiento
<i>Trastornos hepatobiliares</i>					
					Aumento de la bilirrubina, ictericia, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					
			Erupción		Reacciones alérgicas en la piel, alopecia
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>					
	Debilidad muscular, astenia				Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia, hipotermia

Dependiendo de la dosis, las benzodicepinas provocan un efecto depresor del sistema nervioso central.

### **Dependencia/ abuso**

Incluso después de un tratamiento diario con lorazepam durante algunos días, es posible experimentar síntomas de abstinencia (p. ej., trastornos del sueño, aumento del sueño), especialmente tras la interrupción abrupta del tratamiento. La ansiedad, la tensión, así como la agitación y la inquietud pueden reaparecer de forma aumentada (efectos de rebote). Otros síntomas comunicados tras la interrupción del tratamiento con benzodicepinas incluyen cefaleas, depresión, confusión, irritabilidad, sudoración, disforia, sensación de mareo, pérdida del sentido de la realidad, trastornos del comportamiento, percepción exagerada de los ruidos, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, a los ruidos y al contacto físico, percepción distorsionada, movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, alucinaciones/delirios, convulsiones/ crisis, temblores, calambres abdominales, mialgia, estados de agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, mareo, aumento de los reflejos, pérdida de memoria a corto plazo e hipertermia. La interrupción abrupta puede provocar

un aumento de las convulsiones en caso de administración crónica de lorazepam en epilépticos o de uso concomitante con otros medicamentos que reducen el umbral de convulsiones (p. ej., antidepresivos). El riesgo de aparición de síndromes de abstinencia aumenta con la duración de la administración y la dosis. Estos síntomas posiblemente pueden evitarse reduciendo gradualmente la dosis.

Existen pruebas del desarrollo de tolerancia a los efectos sedantes 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 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es).

#### **4.9. Sobredosis**

Por norma general, siempre se debe pensar en la posibilidad de una intoxicación múltiple, como la toma de varios medicamentos, con intención suicida. En el sistema de notificación espontánea se han notificado casos de sobredosis con lorazepam predominantemente en combinación con alcohol y/o otros medicamentos.

#### Síntomas de la intoxicación

La sobredosis de benzodiazepinas suele manifestarse en forma de depresión del sistema nervioso central de distinta gravedad, desde somnolencia hasta estados comatosos.

Pueden ser síntomas de sobredosis leve: somnolencia, confusión, letargia, ataxia, disartria, reacciones paradójicas, hipotonía muscular y disminución de la presión arterial. En casos de intoxicación grave, pueden producirse depresión respiratoria central y circulatoria central, pérdida de conciencia y muerte (supervisión en cuidados intensivos). Se han observado estados de agitación exacerbada en la fase de resolución.

#### Tratamiento de las intoxicaciones

Se recomiendan las medidas generales habituales de apoyo y sintomáticas, y la monitorización de los parámetros vitales. No se recomienda inducir el vómito por el riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza en una fase temprana, o en pacientes con signos de intoxicación. La administración de carbón activado puede reducir la absorción. Ventilación asistida en caso de insuficiencia respiratoria. La hipotensión puede tratarse con un líquido de sustitución plasmática.

Si bien el antagonista de benzodiazepinas específico flumazenil puede resultar útil como antídoto en casos graves, solo es un componente de un tratamiento médico integral por sobredosis. En este contexto pueden producirse convulsiones. Lorazepam apenas se elimina por diálisis.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos derivados de la benzodiazepina, código ATC: N05BA06.

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. Lorazepam también produce un efecto relajante muscular y anticonvulsivo.

Lorazepam muestra 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). Tras unirse al receptor de benzodiazepina, lorazepam aumenta el efecto inhibitorio de la transmisión GABA-érgica.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Lorazepam se absorbe rápido y casi por completo después de la administración oral. Con una dosis de 2 mg, las semividas de absorción promedio medidas oscilan entre 10,8 y 40,4 minutos.

Con una toma de 2 y 4 mg de lorazepam, la  $C_{max}$  promedio medida después de 1 hasta 2,5 horas varía entre 16,9 y 27,6 ng/ml y 51,3 y 58 ng/ml, respectivamente.

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 el 94,1%.

## Distribución

El volumen de distribución es de unos 1,3 l/ kg. La unión a proteínas plasmáticas de lorazepam, predominantemente unido a albúmina, varía del 80,4 % al 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 sus conjugados encontrados en el líquido cefalorraquídeo son considerablemente más bajas que las concentraciones plasmáticas concomitantes (en promedio, menos del 5 % de los niveles de plasma respectivos).

Lorazepam y el glucurónido de lorazepam cruzan la barrera placentaria y pasan a la circulación fetal y al líquido amniótico.

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

Se midió una concentración sérica materna máxima de aproximadamente 13 % para lorazepam y de aproximadamente el 20 % para el glucurónido.

## Biotransformación

El principal metabolito del lorazepam, que sufre una biotransformación casi completa,, es el glucurónido, que ha demostrado una actividad prácticamente nula en experimentos con animales.

Después de la administración intramuscular de 4 mg de lorazepam, pasados unos pocos minutos se puede medir la concentración de glucurónido que se está formando con una semivida de aproximadamente 3,8 horas. Después de aproximadamente 4 horas, la concentración de este metabolito alcanza una meseta que se mantiene 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 para el glucurónido está dentro de un rango de 12,9 a 16,2 horas.

Con dosis de 3 mg de lorazepam/día, se alcanzó la concentración en estado de equilibrio después de 2 a 3 días. La concentración mínima media en el estado estacionario fue de 25,3 ng/ml, pero se observaron diferencias altamente significativas entre los individuos (17,1 a 43,8 ng/ml). La comparación de la semivida medida después de dosis únicas y durante el periodo de aclaramiento (14,9 frente a 14,2 horas) demostró que 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 administración de 2 mg de lorazepam-14C, el 87,8 % de la radioactividad se recuperó en la orina a las 120 horas y el 6,6 % en las heces. Menos del 0,5 % de la dosis se excreta como lorazepam inalterado con la orina. El glucurónido es el metabolito primario en orina a las 120 horas (74,5 % de la dosis).

Durante los primeros días de vida, la semivida de eliminación puede ser entre 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 caso de insuficiencia renal; sin embargo, la eliminación del glucurónido farmacodinámicamente inactivo se retrasa considerablemente. La eliminación biliar se incrementa con el deterioro de la función renal y la acumulación del glucurónido del lorazepam.

La hemodiálisis prácticamente no tiene efectos significativos sobre la farmacocinética de lorazepam no conjugado, pero el glucurónido inactivo se eliminó del plasma en un grado significativo.

### **Insuficiencia hepática**

La eliminación de lorazepam no se ve afectada significativamente por la enfermedad hepática (hepatitis, cirrosis). Sin embargo, la insuficiencia hepática graves pueden provocar una prolongación de la semivida terminal.

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad aguda

Los estudios en animales de toxicidad aguda con la administración por vía oral no mostraron sensibilidad particular (En humanos, ver sección 4.9).

### Toxicidad subcrónica y crónica

En estudios de toxicidad crónica, lorazepam se administró por vía oral a ratas (80 semanas) y

perros (12 meses). Las evaluaciones histopatológicas, oftalmológicas y hematológicas y las pruebas de la función orgánica no mostraron alteraciones biológicamente significativas o solo ligeramente significativas a dosis altas.

### Potencial mutagénico y carcinogénico

Se han realizado pruebas de mutagenicidad con lorazepam en limitada medida. Las pruebas realizadas hasta el momento han dado resultados negativos. No se observó potencial carcinogénico en los estudios realizados en ratas y ratones a los que se administraron dosis orales de lorazepam.

### Toxicidad reproductiva

Los efectos del lorazepam en el desarrollo embrionario y fetal y en la reproducción se analizaron en conejos, ratas y ratones. Estos estudios no permitieron identificar signos de efectos teratogénicos ni de deterioro en 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**

Óxido de hierro amarillo (E-172)

Polacrilina potásica

Hidroxipropil celulosa poco sustituida

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

2 años

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Se presenta en blíster de Aluminio/PVC-PVDC(120).

Envases de 30 y 60 comprimidos.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos - Madrid (ESPAÑA)

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Julio 2023

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2023

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/>).