

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lorazepam Hualan 0,25 mg comprimidos
Lorazepam Hualan 0,5 mg comprimidos EFG
Lorazepam Hualan 1 mg comprimidos EFG
Lorazepam Hualan 2,5 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 0,25 mg de lorazepam.
Cada comprimido de 0,5 mg contiene 0,5 mg de lorazepam.
Cada comprimido de 1 mg contiene 1 mg de lorazepam.
Cada comprimido de 2,5 mg contiene 2,5 mg de lorazepam

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido de 0,25 mg contiene 34,075 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 0,5 mg contiene 68,15 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 1 mg contiene 67,65 mg de lactosa monohidrato.
Cada comprimido de 2,5 mg contiene 169,125 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Lorazepam Hualan 0,25 mg comprimidos:

De color blanco, redondos, planos, biselados, con una línea ranurada en un lado y planos en el otro lado. La ranura no se debe utilizar para partir el comprimido. El tamaño del comprimido es de 5,00 mm x 1,85 mm.

Lorazepam Hualan 0,5 mg comprimidos EFG:

De color blanco, redondos, planos, biselados, con la letra “L” grabada en un lado y planos en el otro lado. El tamaño del comprimido es de 6,00 mm x 2,60 mm.

Lorazepam Hualan 1 mg comprimidos EFG:

De color blanco, redondos, planos, biselados, con la letra “M” grabada en un lado y planos en el otro lado. El tamaño del comprimido es de 6,00 mm x 2,60 mm.

Lorazepam Hualan 2,5 mg comprimidos EFG:

De color blanco, redondos, planos, biselados, con una línea ranurada en un lado y planos en el otro lado. La ranura no se debe utilizar para partir el comprimido. El tamaño del comprimido es de 8,50 mm x 3,60 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos

Tratamiento sintomático a corto plazo de la ansiedad y el insomnio provocados por la ansiedad, cuando la ansiedad sea grave, incapacitante o someta a la persona a un estrés inaceptable.

Adultos, adolescentes y niños a partir de 6 años

Premedicación antes de procedimientos diagnósticos o antes de intervenciones quirúrgicas.

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben recibir tratamiento con lorazepam excepto bajo indicación estricta de sedación antes de procedimientos diagnósticos y quirúrgicos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La posología y la duración de uso deben adaptarse a la respuesta individual, la zona de aplicación y la gravedad de la enfermedad. El principio en este caso es mantener la dosis lo más baja posible y que la duración del tratamiento sea lo más breve posible.

En enfermedades agudas, el uso de lorazepam debe limitarse a dosis únicas o unos pocos días. En enfermedades crónicas, la duración del uso depende de la evolución de la enfermedad. Tras 2 semanas de toma diaria, el médico debe aclarar si el tratamiento con lorazepam está todavía indicado cuando se reduce gradualmente la dosis.

Hay que señalar que tras un período más prolongado de uso (más de 1 semana) y la suspensión brusca del medicamento, los trastornos del sueño, la ansiedad y los estados de tensión, inquietud interior y agitación pueden reaparecer temporalmente con una mayor intensidad. Por tanto, el tratamiento no debe interrumpirse bruscamente, sino gradualmente reduciendo la dosis.

Tratamiento de la ansiedad y los trastornos del sueño resultantes

La dosis diaria normalmente es de 0,5 a 2,5 mg de lorazepam divididos en 2 a 3 dosis únicas o una dosis única por la noche. En casos individuales, en particular en el contexto de pacientes ambulatorios, la dosis diaria podrá aumentarse hasta un máximo de 7,5 mg, siguiendo todos los consejos de precaución.

Si el foco está en trastornos del sueño que requieran tratamiento, la dosis diaria (0,5 a 2,5 mg de lorazepam) puede tomarse en forma de dosis única aproximadamente media hora antes de acostarse.

Premedicación antes de procedimientos diagnósticos y de intervenciones quirúrgicas:

1 a 2,5 mg de lorazepam por la tarde antes y/o 2 a 4 mg aproximadamente 1 a 2 horas antes de la intervención.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (niños a partir de 6 años de edad y adolescentes)

En niños, la dosis debe reducirse en consonancia; las dosis únicas no deben superar los 0,5 a 1 mg o 0,05 mg/g de peso corporal.

Pacientes de edad avanzada o debilitados

En pacientes de edad avanzada o debilitados, la dosis diaria total inicial debe reducirse aproximadamente un 50 %. La dosis debe ajustarse según el efecto requerido y la tolerancia individual (ver la sección 4.4).

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Como todos los depresores del SNC, las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Lorazepam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Observación

Para las diferentes dosis, existen formas farmacéuticas con el principio activo lorazepam a distintas concentraciones posológicas.

Forma de administración

Los comprimidos se toman con un poco de líquido, independientemente de las comidas.

Cuando se utiliza como pastilla para dormir, no debe tomarse con el estómago lleno, puesto que de lo contrario cabe esperar un retraso en el comienzo de acción y, dependiendo de la duración de sueño, un aumento de los efectos secundarios a la mañana siguiente.

4.3 Contraindicaciones

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

Insuficiencia hepática grave. Como todos los depresores del SNC, las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Embarazo (ver sección 4.6).

Miastenia gravis, ataxia de columna y cerebelo.

Intoxicación aguda con alcohol o medicamentos depresores del sistema nervioso central (p.ej., hipnóticos o analgésicos, neurolépticos, antidepresivos y litio).

Trastornos respiratorios (p.ej., síndrome de apnea del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Niños menores de 6 años de edad.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Riesgo de uso concomitante con 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 junto con opioides, solo es adecuada en los pacientes para los que no haya alternativas de tratamiento. Sin embargo, si se considera necesaria la prescripción concomitante de lorazepam con opioides, debe usarse la dosis mínima eficaz, y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible (ver también la recomendación posológica general en la sección 4.2).

Debe vigilarse estrechamente a los pacientes por si tuvieran signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este contexto, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y sus cuidadores (si procede) sobre estos síntomas (ver a sección 4.5).

Depresión

En pacientes deprimidos, cabe esperar la posibilidad de aparición o empeoramiento de los síntomas de depresión. El tratamiento con benzodiazepinas puede enmascarar las tendencias suicidas en estos pacientes; no debe administrarse sin una terapia antidepresiva adecuada.

Respuesta individual

Al comienzo de la terapia, el médico encargado del tratamiento debe comprobar la reacción de cada paciente a la medicación para poder reconocer cualquier sobredosis relativa lo antes posible. Esto es especialmente cierto en menores, personas de edad avanzada y pacientes con estado general empeorado. Estos pacientes pueden ser más sensibles a los efectos del lorazepam y deben vigilarse con más frecuencia durante el tratamiento.

Insuficiencia renal y hepática

Aunque la biodisponibilidad y la metabolización de lorazepam no se ven alteradas de manera significativa por la alteración de la función renal y solo significativamente por la alteración hepática grave, se recomienda precaución debido al aumento de la sensibilidad a los efectos de estos medicamentos que con frecuencia se observa; también en pacientes de edad avanzada que tengan un mayor riesgo de caerse.

Abstinencia

Aunque lorazepam pertenece a las benzodiazepinas con una semivida intermedia-larga, los efectos de la retirada pueden producirse cuando se usa como pastilla para dormir, especialmente a dosis elevadas y para una duración del sueño demasiado corta. Por tanto, debe asegurarse de que dispone de suficiente tiempo para dormir (aproximadamente 7 a 8 horas).

Además, deben darse a los pacientes instrucciones precisas para su vida diaria, considerando la situación específica de su vida (p.ej., el trabajo).

Reacciones paradójicas

La aparición de reacciones paradójicas se ha comunicado ocasionalmente con el uso de benzodiazepinas (ver sección 4.8). Cabe esperar estas reacciones especialmente en niños y personas de edad avanzada. Si se producen reacciones paradójicas, debe suspenderse el tratamiento con lorazepam.

Insuficiencia hepática grave

Como todos los depresores del SNC, las benzodiazepinas pueden precipitar una encefalopatía en los pacientes con insuficiencia hepática grave. Lorazepam está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Pacientes de edad avanzada

En los pacientes de edad avanzada, lorazepam debe usarse con precaución debido al riesgo de sedación y/o debilidad muscular, que puede provocar un aumento del riesgo de caída, con graves consecuencias en este grupo de pacientes. En pacientes de edad avanzada, debe reducirse la dosis (ver sección 4.2).

Depresión respiratoria

El uso de benzodiazepinas, incluido el lorazepam, puede provocar depresión respiratoria, que puede resultar mortal.

Dependencia

Lorazepam tiene potencial de dependencia primaria. Incluso si se toma diariamente durante unas pocas semanas, existe el riesgo de sufrir dependencia psicológica y física. Esto se aplica no solo al uso incorrecto de dosis especialmente altas, sino también al intervalo de dosis terapéuticas. El riesgo aumenta con la

duración del uso y la dosis y es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas y en pacientes con trastornos de la personalidad considerables. En principio, las benzodiazepinas solo deben prescribirse durante períodos breves (p.ej., 2 a 4 semanas). El uso continuado solo debe tener lugar cuando esté obligatoriamente indicado, tras considerar minuciosamente el beneficio del tratamiento frente al riesgo de habituación y dependencia. No se recomienda el uso a largo plazo de lorazepam (ver sección 4.8).

Anafilaxia

Se han comunicado reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Tras tomar la primera dosis o dosis posteriores de benzodiazepinas, se han comunicado casos de angioedema que afecta a la lengua, la glotis o la laringe. Algunos pacientes que tomaron benzodiazepinas experimentaron otros síntomas como disnea, inflamación de la garganta o náuseas y vómitos.

Algunos pacientes tuvieron que ser tratados como urgencia médica. Si se produce un angioedema que afecte a la lengua, glotis o laringe, se puede producir una obstrucción de las vías respiratorias y ser mortal. En pacientes que desarrollen angioedema durante el tratamiento con una benzodiazepina, debe evitarse la re-exposición al medicamento.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En caso de uso simultáneo de lorazepam con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central (p.ej., neurolépticos, ansiolíticos, antidepresivos, hipnóticos/sedantes, anestésicos, beta-bloqueantes, analgésicos de tipo opiáceo, antihistamínicos sedantes, antiepilépticos), así como alcohol, puede haber una potenciación mutua de los efectos depresores del sistema nervioso central.

Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como las benzodiazepinas con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido a un efecto depresor aditivo en el SNC. La posología y la duración del uso concomitante deben limitarse (ver sección 4.4).

Relajantes musculares

El efecto de los relajantes musculares y analgésicos puede aumentar.

Clozapina

Con el uso concomitante de lorazepam y clozapina se puede producir somnolencia, salivación excesiva y alteraciones en la coordinación del movimiento.

Ácido valproico

La administración concomitante de lorazepam y ácido valproico puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas y una reducción del aclaramiento de lorazepam. Si se usa simultáneamente ácido valproico, la dosis de lorazepam debe reducirse aproximadamente en un 50 %.

Probenecid

La administración concomitante de lorazepam y probenecid puede producir un comienzo más rápido o un efecto prolongado del lorazepam debido a un aumento de la semivida y una reducción del aclaramiento

total. Cuando se usa de manera concomitante con probenecid, la dosis de lorazepam debe reducirse aproximadamente un 50 %.

Teofilina/aminofilina

El uso de teofilina o aminofilina puede reducir el efecto sedante de las benzodiazepinas, incluido el lorazepam.

Otros medicamentos

Puesto que en casos individuales la naturaleza y el grado de interacción no puede predecirse con certeza en los pacientes en tratamiento a largo plazo con otros medicamentos, se aconseja tener especial precaución, sobre todo al inicio del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

El lorazepam no debe usarse durante el embarazo. Puesto que no se cuenta con suficiente experiencia con el lorazepam en obstetricia, debe evitarse su uso en esta indicación.

El médico encargado del tratamiento pedirá a las pacientes en edad fértil que notifiquen inmediatamente cualquier embarazo que se produzca durante el tratamiento con lorazepam y decidirá si suspender el tratamiento si es el caso.

Los estudios publicados han sugerido que el uso de benzodiazepinas en el primer trimestre de embarazo está asociado con un aumento del riesgo de malformaciones. Hay informes de casos de malformaciones y retraso mental en niños expuestos prenatalmente tras sobredosis e intoxicaciones.

Hay informes de síntomas de abstinencia posnatal en recién nacidos cuando se tomaron benzodiazepinas durante el embarazo durante un periodo de varias semanas o más. En recién nacidos cuyas madres tomaron benzodiazepinas hacia el final del embarazo o durante el parto, se han comunicado síntomas como reducción de la actividad, disminución del tono muscular, hipotermia, hipotensión, depresión respiratoria, apnea, debilidad en la succión y empeoramiento de la respuesta metabólica al estrés por frío (el denominado “síndrome hipotónico del lactante”). Consulte las secciones 5.2 y 5.3

Lactancia

Puesto que el lorazepam se excreta por leche humana, no debe tomarse durante el período de lactancia salvo que el beneficio esperado para la mujer sea superior al posible riesgo para el lactante (ver sección 5.2). Se produjeron sedación y debilidad en la succión en los recién nacidos amamantados por madres que tomaron benzodiazepinas. Los hijos de madres en período de lactancia deben vigilarse por si hubiera efectos farmacológicos (p.ej., sedación, irritabilidad).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Incluso aunque se use siguiendo las instrucciones, el lorazepam puede deteriorar de manera significativa la capacidad para participar activamente en la conducción en carretera y utilizar máquinas. Esto es especialmente grave en combinación con el alcohol.

Por tanto, debe evitarse conducir, utilizar máquinas u otras actividades peligrosas hasta que se haya mostrado que la capacidad de respuesta del paciente no se ve deteriorada por el lorazepam. La decisión en cada caso individual la toma el médico encargado del tratamiento, considerando la reacción individual y la dosis correspondiente.

4.8 Reacciones adversas

Cabe esperar efectos adversos especialmente al inicio del tratamiento, a dosis demasiado altas y en los grupos de pacientes mencionados en las secciones 4.3 o 4.4. Pueden remitir espontáneamente durante el transcurso del tratamiento o cuando se reduzca la dosis.

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

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 raras: $< 1/10\ 000$

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Sedación, cansancio, somnolencia.

Frecuentes: Ataxia, confusión, depresión, enmascaramiento de una depresión, mareo.

Poco frecuentes: Cambios en la libido, impotencia, orgasmo menos intenso.

Frecuencia no conocida: Tiempos de respuesta prolongados, síntomas extrapiramidales, temblores, mareos, trastornos visuales (diplopía, visión borrosa), disartria/habla escandida, dolor de cabeza, convulsiones/crisis, amnesia, desinhibición, euforia, coma, pensamientos/intentos de suicidio, atención/concentración limitada, alteraciones del equilibrio, reacciones paradójicas, p.ej., ansiedad, agitación, excitabilidad, conducta agresiva (hostilidad, agresión, enfado), trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones. Si se producen estas reacciones, debe finalizarse el tratamiento con lorazepam .

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: Hipotensión, ligera reducción de la presión arterial

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Depresión respiratoria (proporcional a la dosis), apnea, empeoramiento de la apnea del sueño, empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas.

Frecuencia no conocida: Estreñimiento, aumento de la bilirrubina, ictericia, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Reacciones alérgicas cutáneas, alopecia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: Debilidad muscular, somnolencia.

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), hiponatremia, hipotermia.

Las benzodiazepinas causan una depresión del sistema nervioso central proporcional a la dosis.

Dependencia/Abuso

Incluso después de un periodo de tratamiento de unos días con una toma diaria de lorazepam, pueden producirse síndromes de abstinencia (p.ej., trastornos del sueño, aumento de los sueños) después de suspender el tratamiento, especialmente si se hace de manera brusca. La ansiedad, estados de tensión, así como agitación e inquietud interior, pueden volver con una mayor intensidad (fenómenos de rebote). Otros síntomas comunicados tras la suspensión de las benzodiazepinas incluyen dolor de cabeza, depresión, confusión, irritabilidad, sudoración, disforia, mareos, pérdida de la realidad, alteraciones de la conducta, percepción exagerada del sonido, entumecimiento y hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, trastornos de la percepción del sonido y del tacto, movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida de apetito, alucinaciones/delirios, convulsiones/crisis, temblores, calambres abdominales, dolor muscular, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, mareos, reflejos exagerados, pérdida de la memoria a corto plazo e hipertermia. En el uso crónico de lorazepam en pacientes con epilepsia o cuando toman otros medicamentos que reducen el umbral de las convulsiones (p.ej., antidepresivos), la interrupción repentina puede desencadenar convulsiones adicionales. El riesgo de síntomas de abstinencia aumenta con la duración del uso y la dosis. Estos fenómenos normalmente pueden evitarse reduciendo gradualmente la dosis.

Hay pruebas del desarrollo de tolerancia al efecto sedante de las benzodiazepinas.

Lorazepam tiene potencial de abuso. Los pacientes con antecedentes de abuso de fármacos y/o alcohol están especialmente en 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 del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En principio, siempre debe considerarse la posibilidad de intoxicación múltiple, p.ej., si se toman varios medicamentos con intenciones suicidas. Se han notificado casos espontáneos de sobredosis con lorazepam, principalmente en combinación con alcohol y/u otros medicamentos.

Síntomas de intoxicación

La sobredosis de benzodiazepinas normalmente se manifiesta como depresión del SNC de gravedad variable, desde somnolencia hasta estados comatosos.

Los síntomas de sobredosis leve pueden incluir somnolencia, confusión, adormecimiento, letargo, ataxia, disartria, reacciones paradójicas, hipotensión muscular y una reducción de la presión arterial. En casos de

intoxicación grave, puede producirse depresión respiratoria central y circulatoria, inconsciencia y muerte (se requiere una vigilancia intensiva).

En la fase de regresión de la intoxicación, se observaron estados de agitación de alto grado.

Tratamiento de las intoxicaciones

Se recomiendan las medidas habituales de soporte y sintomáticas; deben vigilarse los parámetros vitales. No se recomienda inducir el vómito si hay riesgo de aspiración. El lavado gástrico puede estar indicado si se realiza pronto o en pacientes con síntomas de intoxicación. La absorción también puede limitarse por la administración de carbón activado. Ventilación asistida en caso de insuficiencia respiratoria. La hipotensión puede tratarse con fluido de sustitución del plasma.

Aunque en casos graves flumazenil, antagonista específico de las benzodiazepinas, puede usarse como antídoto, es el único componente de un tratamiento médico integral para la sobredosis. Se pueden producir convulsiones en este contexto. Lorazepam apenas se dializa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

El lorazepam es una sustancia psicotrópica de la clase de 1,4-benzodiazepinas con propiedades reductoras de la tensión, excitación y ansiedad, así como efectos sedantes e hipnóticos. Además, el lorazepam muestra efectos depresores del tono muscular y anticonvulsivantes.

Lorazepam tiene una afinidad muy alta por los lugares específicos de unión en el sistema nervioso central. Estos receptores de las benzodiazepinas están en estrecha relación funcional con los receptores del neurotransmisor inhibidor ácido gamma-aminobutírico (GABA). Tras unirse al receptor de las benzodiazepinas, lorazepam potencia el efecto inhibitor de la transmisión GABA-érgica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, lorazepam se absorbe rápidamente y casi totalmente. A la dosis de 2 mg, las semividas de absorción media medidas varían entre 10,8 y 40,4 minutos.

Cuando se toman 2 o 4 mg de lorazepam, los datos de los valores de la $C_{máx}$ media medidos después de 1 a 2,5 horas oscilan entre 16,9 y 27,6 ng/ml y 51,3 a 58 ng/ml, respectivamente.

Si se administran 2 mg de lorazepam por vía oral, el valor determinado para la biodisponibilidad en comparación con la dosis i.v. es del 94,1 %.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1,3 l/kg. Los datos de la unión a proteínas plasmáticas para lorazepam, que se une principalmente a la albúmina, oscilan entre el 80,4 y el 93,2 %, ligeramente superiores al 65 al 70 % que se encuentra para el metabolito principal, glucurónido de lorazepam.

Las concentraciones de lorazepam y el conjugado que se encuentran en el LCR son significativamente menores que las concentraciones plasmáticas concomitantes (de promedio menos del 5 % de los niveles plasmáticos respectivos).

Lorazepam y el glucurónido de lorazepam atraviesan la barrera placentaria y entran en la circulación del feto y en el líquido amniótico.

Lorazepam y el glucurónido entran en la leche materna en un grado leve. Se midió aproximadamente un 13 % de la concentración sérica máxima materna para el lorazepam y aproximadamente un 20 % para el glucurónido.

Biotransformación

El metabolito principal de lorazepam, que se biotransforma casi totalmente, es el glucurónido, que apenas es farmacológicamente eficaz en experimentos en animales.

Después de la administración i.m. de lorazepam 4 mg, la concentración de glucurónido, que se forma con una semivida de aproximadamente 3,8 horas, puede medirse después de solo unos pocos minutos. La concentración de este metabolito alcanza un valor estable tras 4 horas, que se mantiene durante alrededor de 8 horas.

Eliminación

Para la semivida de eliminación, se administran valores de 12 a 16 horas en diversos estudios. La semivida de eliminación determinada para el glucurónido es de 12,9 a 16,2 horas.

Cuando se toma lorazepam 3 mg/día, la concentración en estado estable se alcanza a los 2-3 días. La concentración mínima en estado estacionario fue de 25,3 ng/ml de promedio, pero se observaron fuertes diferencias inter-individuales (17,1 a 43,8 ng/ml). La comparación de la semivida medida tras una dosis única y la medida en la fase de supresión del fármaco (14,9 horas frente a 14,2 horas) muestra que lorazepam no inhibe ni induce su degradación. La tasa de acumulación (valor del AUC el 8º día/valor del AUC el 1er día) resultó ser de 1,88.

Tras la ingesta de 2 mg de ¹⁴C-lorazepam, el 87,8 % de la radioactividad se observó en orina de 120 horas y el 6,6 % en las heces. Menos del 0,5 % de la dosis se excreta en orina en forma de lorazepam no modificado. El metabolito principal en 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. Con la excepción de estos primeros días de vida, la semivida de eliminación terminal no muestra una dependencia significativa de la edad.

Insuficiencia renal

En la insuficiencia renal, la absorción, aclaramiento y eliminación del lorazepam se mantienen prácticamente intactos, pero la eliminación de glucurónido inactivo farmacodinámicamente se enlentece considerablemente. Con el aumento de la insuficiencia renal y la acumulación del glucurónido de lorazepam, aumenta la eliminación biliar.

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

Insuficiencia hepática

El aclaramiento del lorazepam no se ve significativamente alterado por las enfermedades hepáticas (hepatitis, cirrosis). Sin embargo, la alteración grave de la función hepática puede producir una prolongación de la semivida terminal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad aguda en animales con la administración oral no revelaron ninguna sensibilidad especial (en humanos ver la sección 4.9).

Toxicidad subcrónica y crónica

En estudios de toxicidad crónica, se estudió el lorazepam en ratas (80 semanas) y perros (12 meses) cuando se administró por vía oral. Las exploraciones histopatológicas, oftalmológicas y hematológicas, así como las muestras de función orgánica no mostraron casi ningún cambio o solo cambios biológicamente irrelevantes ligeramente significativos a dosis elevadas.

Potencial mutagénico y carcinogénico

Lorazepam se ha sometido a pruebas de mutagenicidad limitadas. Las pruebas realizadas hasta ahora han sido negativas. En estudios en ratas y ratones, no se observaron evidencias de potencial carcinogénico tras la administración oral de lorazepam.

Toxicidad para la reproducción

Los efectos del lorazepam en el desarrollo embrionario y fetal y la reproducción se han estudiado en conejos, ratas y ratones. No se observó evidencia de efectos teratogénicos o alteración de la reproducción en el transcurso de estas pruebas.

Los estudios experimentales mostraron evidencias de trastornos de la conducta en la descendencia de las madres expuestas a benzodiazepinas a largo plazo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460)
Polacrilina potásica
Estearato de magnesio (E470b)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

18 meses: para 0,25 mg y 0,5 mg
36 meses: para 1 mg y 2,5 mg

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.
Conservar en el blíster original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de aluminio/aluminio (OPA/Al/PVC-Al) en una caja de cartón.

Tamaños de envase: 28 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

Hualan Pharmaceuticals Limited
16/17 College Green
Dublín 2
D02 V078
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Lorazepam Hualan 0,25 mg comprimidos. 89.831
Lorazepam Hualan 0,5 mg comprimidos EFG. 89.832
Lorazepam Hualan 1 mg comprimidos EFG. 89.833
Lorazepam Hualan 2,5 mg comprimidos EFG. 89.834

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

Enero 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024
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/>