

Sobredosis:

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital excepto si se administra con otros fármacos depresores del Sistema Nervioso Central o si se combina con alcohol. En estudios post autorización, se ha observado que los casos de sobredosis con lorazepam han sido relacionados predominantemente por su combinación con alcohol y/o drogas. El manejo clínico de la sobredosis de cualquier medicamento, siempre debe tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya ingerido múltiples productos. Tras una sobredosis de benzodiazepinas, debe incluirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la conciencia o realizarse un lavado gástrico con conservación de la vía aérea si está inconsciente. Si el vaciado gástrico no aporta ninguna ventaja, debe administrarse carbón activado para reducir la absorción. No se recomienda inducir el vómito si existiera riesgo de aspiración. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos para su monitorización. Dialisis: el principio activo lorazepam es poco dializable y su metabolito inactivo glucurónico de lorazepam, puede ser altamente dializable. La sobredosis con benzodiazepinas se manifiesta generalmente por distintos grados de depresión del sistema nervioso central, que pueden ir desde somnolencia hasta coma. En casos moderados, los síntomas incluyen somnolencia, confusión y letargia; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Uso de antídoto en caso de sobredosis: Puede utilizarse flumazenilo como antídoto. En los pacientes que toman benzodiazepinas de forma crónica debe tenerse especial cuidado al administrarles flumazenilo ya que dicha asociación de fármacos puede aumentar el riesgo de convulsiones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos derivados de benzodiazepina, código ATC: N05BA06. Lorazepam es una benzodiazepina con propiedades ansiolíticas, sedantes e hipnóticas. No posee acción atáxica o relajadora muscular a las dosis terapéuticas prescritas. El mecanismo exacto de la acción de las benzodiazepinas no ha sido todavía dilucidado, sin embargo parece que las benzodiazepinas trabajan a través de varios mecanismos. Presumiblemente las benzodiazepinas ejercen sus efectos mediante su unión a receptores específicos en varios lugares en el sistema nervioso central, potenciando los efectos de inhibición sináptica o presináptica mediada por el ácido gamma-aminobutírico o afectando directamente la acción potencial de los mecanismos de generación.

Propiedades farmacocinéticas

Cuando lorazepam se administra oralmente se absorbe con facilidad y casi completamente. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan a las dos horas de su administración. La semivida de eliminación del lorazepam no conjugado en plasma humano es de aproximadamente 12-16 horas. A concentraciones clínicamente relevantes, lorazepam se une en un 90% a las proteínas plasmáticas. Los niveles de lorazepam en plasma son proporcionales a las dosis administradas. No se ha observado una acumulación excesiva del fármaco tras una terapia multidosis en sujetos sanos. La conjugación con el ácido glucurónico para formar el glucurónico inactivo es la principal ruta metabólica del lorazepam. No tiene metabolitos activos. El 77% de la dosis se excreta como glucurónico en la orina. Lorazepam no se hidroxila de forma significativa ni es un sustrato de enzimas N-dealquilantes del sistema citocromo P450. La edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la cinética de lorazepam. En un estudio, se informó de una disminución estadísticamente significativa en el aclaramiento total en sujetos de edad avanzada pero la semivida de eliminación no se vio significativamente afectada. No se informó de cambios en el aclaramiento de lorazepam en pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática (hepatitis, cirrosis alcohólica). Los estudios de farmacocinética a dosis únicas en pacientes con grados de insuficiencia renal oscilando desde un deterioro leve a fallo renal, no informaron de cambios significativos en la absorción, aclaramiento o excreción de lorazepam. La eliminación del metabolito glucurónico activo se redujo significativamente. Tras la administración subcutánea en un estudio de 2 pacientes con fallo renal crónico, se informó de una eliminación deteriorada de lorazepam, asociada a una prolongación de la semivida de eliminación. La hemodialisis no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de lorazepam intacto pero eliminó sustancialmente el glucurónico inactivo del plasma.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo. Efecto de los anestésicos y sedantes. La investigación preclínica ha mostrado que la administración de anestésicos y sedantes que bloquean los receptores del ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gammaminobutírico (GABA) pueden aumentar la muerte neuronal en el cerebro y producir déficits a largo plazo de la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de máximo desarrollo cerebral. Según las comparaciones preclínicas entre especies, se cree que el intervalo de vulnerabilidad del cerebro a estos efectos se correlaciona en humanos con exposiciones desde el tercer trimestre del embarazo hasta el primer año de vida, pero puede extenderse aproximadamente hasta los 3 años de edad. Si bien la información de este efecto con lorazepam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye el aumento de la actividad del GABA, se puede producir un efecto similar. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos preclínicos para el uso humano.

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30°C.

Presentaciones:

Envases conteniendo 20 y 30 comprimidos.

MEDICAMENTO CONTROLADO

LORAZEPAM LAZAR 2 mg



Comprimidos

Composición:

Cada comprimido contiene:
Lorazepam.....2 mg
Expip. c.s.p.....1 comprimido

Indicaciones terapéuticas:

Lorazepam está indicado en los siguientes casos:

- Tratamiento a corto plazo de todos los estados de ansiedad y tensión, asociados o no a trastornos funcionales u orgánicos, incluyendo la ansiedad asociada a depresión y la ligada a los procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en preanestesia.
- Trastornos del sueño. Las benzodiazepinas sólo están indicadas para el tratamiento de un trastorno intenso, que limita la actividad del paciente o lo somete a una situación de estrés importante.

Posología y forma de administración:**Ansiedad:**

Medio o un comprimido cada 12 horas.

A criterio facultativo, la dosificación deberá adaptarse a la sintomatología a tratar o a la edad del paciente.

La duración del tratamiento deberá ser lo más corta posible. Se deberá reevaluar al paciente a intervalos regulares, incluyendo la necesidad de continuar el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes libres de síntomas. De forma general, la duración total del tratamiento no debe superar las 8-12 semanas, incluyendo la retirada gradual del mismo. En ciertos casos, puede ser necesario prolongar el tratamiento más allá del período recomendado; dicha decisión sólo puede ser adoptada por el médico al cargo del paciente tras sopesar la evolución del mismo.

Insomnio:

Medio o un comprimido una hora antes de acostarse.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible. De forma general, la duración del tratamiento puede variar desde unos pocos días hasta dos semanas, con una duración máxima de cuatro semanas si se incluye la retirada gradual del medicamento.

El tratamiento debe comenzar con la dosis más baja recomendada. No deben administrarse más de dos comprimidos al día.

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

Debe considerarse una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática leve o moderada.

Los comprimidos deben ingerirse vía oral con algo de líquido.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo lorazepam o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas.
- Miastenia gravis.
- Insuficiencia respiratoria grave.
- Síndrome de apnea del sueño.
- Insuficiencia hepática severa.

Advertencias y precauciones especiales de empleo:

El uso concomitante de lorazepam y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción conjunta de medicamentos sedantes, benzodiazepinas o medicamentos relacionados, como lorazepam con opioides, debe reservarse para aquellos pacientes para quienes no son posibles tratamientos alternativos. Si se toma la decisión de prescribir lorazepam en combinación a opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible. Se debe vigilar 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) para que sean conscientes de estos síntomas.

Tolerancia

Después de un uso continuado durante algunas semanas, puede detectarse un cierto grado de pérdida de eficacia con respecto a los efectos hipnóticos.

Dependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede provocar el desarrollo de dependencia física y psíquica. El riesgo de dependencia se incrementa con la dosis y duración de tratamiento y es también mayor en pacientes con antecedentes de consumo de drogas de abuso o alcohol. Una vez que se ha desarrollado la dependencia física, la finalización brusca del tratamiento puede acompañarse de síntomas de retirada, tales como cefaleas, dolores musculares, ansiedad acusada, tensión, intranquilidad, confusión e irritabilidad. En los casos graves, se han descrito los siguientes síntomas: despersonalización, hiperacusia, hormigueo y calambres en las extremidades, intolerancia a la luz, sonidos y contacto físico, alucinaciones o convulsiones.

Insomnio de rebote y ansiedad

Se ha descrito un síndrome de carácter transitorio tras la retirada del tratamiento, caracterizado por la reaparición de los síntomas, aunque más acentuados, que dieron lugar a la instauración del mismo. Se puede acompañar por otras reacciones



LAZAR S.A.
Blv. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retrada/rebote es mayor después de finalizar el tratamiento bruscamente, se recomienda disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser la más corta posible pero no debe exceder las 8-12 semanas incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación. Nunca debe prolongarse el tratamiento sin una reevaluación de la situación del paciente. Puede ser útil informar al paciente al comienzo del tratamiento de que éste es de duración limitada y explicarle de forma precisa cómo disminuir la dosis progresivamente. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de aparición de un fenómeno de rebote, lo que disminuirá su ansiedad ante los síntomas que pueden aparecer al suprimir la medicación. Al utilizar las benzodiazepinas de acción corta en ciertas indicaciones puede suceder que el cuadro de retrada se manifieste con niveles plasmáticos terapéuticos, especialmente si la dosis utilizada era alta.

Amnesia

Las benzodiazepinas pueden inducir una amnesia anterógrada. Este hecho ocurre más frecuentemente transcurridas varias horas tras la administración del medicamento por lo que, para disminuir el riesgo asociado, los pacientes deberían asegurarse de que van a poder dormir de forma ininterumpida durante 7-8 horas.

Reacciones generales

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afectan la lengua, glotis o laringe después de haber tomado la primera o subsecuentes dosis de benzodiazepinas. Algunos pacientes en tratamiento con benzodiazepinas han presentado síntomas adicionales tales como disnea, estrechamiento de la garganta, o náuseas y vómitos. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de emergencias. Si el angioedema afecta a la lengua, glotis o laringe, se puede producir una obstrucción de las vías respiratorias que puede ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con benzodiazepinas no deben ser expuestos de nuevo a este medicamento.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

En el tratamiento con benzodiazepinas, incluido lorazepam, pueden reaparecer depresiones pre-existentes o empujamiento del estado depresivo. Además, pueden quedar enmascaradas las tendencias al suicidio de los pacientes depresivos, lo que hace necesario el uso concomitante de una terapia antidepressiva adecuada. Las benzodiazepinas pueden producir reacciones tales como, intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirios, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos adversos sobre la conducta. En caso de que esto ocurriera, se debe suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y pacientes de edad avanzada.

Otras advertencias

Grupos especiales de pacientes

Población pediátrica, y pacientes debilitados

Las benzodiazepinas no deben administrarse a niños a no ser que sea estrictamente necesario; la duración del tratamiento debe ser la mínima posible. Los pacientes debilitados deben recibir una dosis menor dado que son más susceptibles a los efectos del fármaco. La monitorización de estos pacientes debe realizarse frecuentemente, con el fin de ajustar en cada caso la dosis.

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia respiratoria

La dosis a utilizar en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada deberá ser menor por el riesgo asociado de depresión respiratoria, como por ejemplo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica. Las benzodiazepinas no deben usarse solas para el tratamiento de la ansiedad asociada a depresión (riesgo de suicidio). Las benzodiazepinas deben utilizarse con precaución extrema en aquellos pacientes con antecedentes de consumo de drogas o alcohol.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:

El efecto sedante puede potenciarse cuando se administra el producto en combinación con alcohol, lo que puede afectar a la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Para tener en cuenta:

Combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC). Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC, aumentando el riesgo de depresión respiratoria, coma y muerte al administrar concomitantemente medicamentos sedantes como benzodiazepinas o medicamentos relacionados como lorazepam o medicamentos antipsicóticos (neurolepticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, opiáceos, antiepilepticos, anestésicos, antihistamínicos sedantes y barbitúricos. Debe limitarse la dosis y la duración de la administración conjunta de estos medicamentos. En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación.

Otras asociaciones medicamentosas:

- El uso concomitante de lorazepam y doxipina puede producir un marcado estado de sedación, salivación excesiva y ataxia.
- La asociación de lorazepam y valproato puede dar como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas y una disminución del aclaramiento del lorazepam. Por ello, la dosis de lorazepam debe ser reducida al 50% cuando se administre conjuntamente con valproato.
- La administración conjunta de lorazepam y probencid puede resultar en una mayor rapidez de acción y prolongación del efecto de lorazepam, debido a un aumento de la vida media y una disminución del aclaramiento total. Será necesario reducir aproximadamente hasta un 50% la dosis de lorazepam en este caso.
- Se deberá tener en cuenta que en la administración conjunta de benzodiazepinas incluida lorazepam y teofilina o aminoflina, se puede producir una disminución de los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Lorazepam no deberá ser usado durante el embarazo. Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará a la hora de planificar un embarazo o de detectar que está embarazada, contacte con su médico para proceder a la retirada del tratamiento. El uso de benzodiazepinas parece estar relacionado con un posible aumento del riesgo genético de malformaciones en el primer trimestre de embarazo. Se ha detectado la presencia en sangre del cordón umbilical de humanos de benzodiazepinas y metabolitos glucuronícos, indicando este hecho el paso de este fármaco a través de la placenta. Si, por estricta exigencia médica, se administra el producto durante una fase tardía del embarazo, o a altas dosis durante el parto, es previsible que puedan aparecer efectos sobre el neonato como hipocactividad, hipotemia, hipotonía, apnea, depresión respiratoria moderada, problemas de alimentación y desequilibrio en la respuesta metabólica al estrés por frío. Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas, de forma crónica durante varias semanas del embarazo o durante el último periodo del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y desencadenar un síndrome de abstinencia en el periodo postnatal.

Lactancia

Debido a que las benzodiazepinas se excretan por la leche materna, su uso está contraindicado en madres lactantes a menos que el beneficio neto en la mujer supere el riesgo potencial en el niño. Se han detectado casos de sedación e incapacidad de mamar en neonatos cuyas madres se encontraban bajo tratamiento con benzodiazepinas. Estos recién nacidos deberán ser vigilados para detectar algún uno de los efectos farmacológicos mencionados (sedación e irritabilidad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:

Tal y como ocurre con pacientes en tratamiento con otros medicamentos que actúan sobre el SNC, los pacientes en tratamiento con lorazepam, deberán ser advertidos del peligro de trabajar con maquinaria o de conducir vehículos. Lorazepam dependiendo de la dosis y de la sensibilidad individual, puede disminuir la atención, alterar la capacidad de reacción y producir somnolencia, amnesia o sedación, especialmente al inicio del tratamiento o después de un incremento de la dosis. No se aconseja conducir vehículos ni manejar maquinaria cuya utilización requiera especial atención o concentración, hasta que se compruebe que la capacidad para realizar estas actividades no queda afectada.

Reacciones adversas:

A continuación, se describen las reacciones adversas medicamentosas en relación a su frecuencia de aparición: se listan las reacciones adversas de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia: 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 $< 1/1000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga. Frecuentes: Astenia. Frecuencia no conocida: Hipotermia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas/anafilactoides.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Confusión, depresión, desensamamiento de depresión. Poco frecuentes: Cambio de la libido, disminución de orgasmos. Frecuencia no conocida: Desinhibición, euforia, ideas e intentos de suicidio, reacciones paradójicas como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad agresiva, furia, alteraciones del sueño/insomnio, deseo sexual y alucinaciones.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: Náuseas. Frecuencia no conocida: Estreñimiento.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Ictericia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Sedación, somnolencia. Frecuentes: Ataxia, mareos. Frecuencia no conocida: El efecto de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central (SNC) es dosis dependiente, siendo más grave el efecto depresor del SNC a altas dosis. Síntomas extrapiramidales, temblor, disartria (habla pastosa), dolor de cabeza, convulsiones (crisis); amnesia, alteraciones de atención/concentración, trastorno del equilibrio, coma.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Problemas visuales (diplopía y visión borrosa).

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuencia no conocida: Vértigo.

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Hipotensión, disminución de la presión sanguínea.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Impotencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Insuficiencia respiratoria, apnea, empeoramiento de la apnea del sueño. Este efecto sobre el sistema respiratorio es dependiente de la dosis de benzodiazepinas, siendo mayor a mayores dosis del medicamento; empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Angioedema, reacciones alérgicas en la piel, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Debilidad muscular.

Exploraciones complementarias

Frecuencia no conocida: Aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina.