

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

lorazepam cinfa 1 mg comprimidos EFG  
lorazepam cinfa 5 mg comprimidos EFG

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de lorazepam cinfa 1 mg contiene 1 mg de lorazepam.  
Cada comprimido de lorazepam cinfa 5 mg contiene 5 mg de lorazepam.

Excipientes: cada comprimido contiene 28 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.  
Comprimidos de color blanco, cilíndricos, biconvexos y ranurados.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

lorazepam cinfa está indicado en:

- Todos los estados de ansiedad, incluyendo la ansiedad ligada a los procedimientos quirúrgicos y/o diagnósticos, y en preanestesia.
- Neurosis.
- Tensiones psíquicas.
- Hiperemotividad.
- Trastornos del sueño.
- Trastornos psicósomáticos

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.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología:

##### Ansiedad:

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada, 0,5 mg 2-3 veces al día, aumentándola paulatinamente hasta conseguir las dosis eficaces.

La duración del tratamiento debe 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:

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

El tratamiento debe comenzarse con la dosis más baja recomendada, 1 mg en dosis única al acostarse, aumentándola paulatinamente hasta conseguir la dosis eficaz. No debe excederse la dosis máxima.

#### Población pediátrica:

No se dispone de datos en niños menores de 6 años y, por tanto, no se recomienda la administración de lorazepam cifa en este grupo de edad (ver sección 4.4)

#### Poblaciones especiales:

Las personas de edad avanzada y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática leve o moderada, pueden responder a dosis menores, siendo suficiente la mitad de la dosis de adultos.

#### **Método de administración:**

Vía oral.

### **4.3. Contraindicaciones**

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

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### 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 síntomas tales como 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 tales como cambios en el humor, ansiedad o trastornos del sueño e intranquilidad. Ya que la probabilidad de aparición de un fenómeno de retirada /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 (ver sección 4.2), pero no debe exceder las 4 semanas para el insomnio y las 8-12 semanas para la ansiedad, 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 retirada 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 ininterrumpida durante 7-8 horas (ver sección 4.8).

### Reacciones psiquiátricas y paradójicas

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 deberá suspender el tratamiento. Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

## **Otras advertencias**

### Grupos especiales de pacientes

#### *Población pediátrica, personas de edad avanzada 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. Las personas de edad avanzada deben recibir una dosis menor (ver sección 4.2). La monitorización de estos pacientes debe realizarse frecuentemente, con el fin de ajustar en cada caso la dosis.

#### *Pacientes con insuficiencia respiratoria*

También se recomienda utilizar dosis menores en pacientes con insuficiencia respiratoria leve o moderada por el riesgo asociado de depresión respiratoria.

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.

Debe tenerse especial cuidado en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado.

#### Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. 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.

Otras posibles interacciones a tener en cuenta son:

- Combinación con depresores del sistema nervioso central (SNC): Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes y barbitúricos.
- 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 clozapina 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 de lorazepam. Por ello, la dosis de lorazepam debe ser reducida al 50% cuando se administre conjuntamente con valproato.
- La administración conjunta de lorazepam y probenecid 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 aminofilina, se puede producir una disminución de los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

#### **4.6. Embarazo y lactancia**

#### *Embarazo:*

Si el producto se prescribe a una mujer que pudiera quedarse embarazada durante el tratamiento, se le recomendará que 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 a un posible aumento del riesgo congénito de malformaciones en el primer trimestre de embarazo. Se ha detectado la presencia en sangre del cordón umbilical de humanos de benzodiazepinas y metabolitos glucurónicos, 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 hipoactividad, hipotermia, hipotonía, apnea, depresión respiratoria moderada, problemas de alimentación y desequilibrio en la respuesta metabólica al stress por frío.

Los niños nacidos de madres que toman benzodiazepinas de forma crónica durante el último periodo del embarazo pueden desarrollar dependencia física, pudiendo desencadenarse 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.

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

Tal y como ocurre con pacientes en tratamiento con otros fármacos que actúan sobre el SNC, los pacientes en tratamiento con lorazepam cinsa, deberán ser advertidos del peligro de trabajar con maquinaria o de conducir vehículos.

La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse mermada por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular, que pueden aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los periodos de sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta (ver sección 4.5.).

### **4.8. Reacciones adversas**

A continuación se describen las reacciones adversas medicamentosas en relación a su frecuencia de aparición:

Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10000$ a $< 1/1000$
Muy raras	$< 1/10000$

#### **Trastornos generales**

Frecuentes: Astenia y debilidad muscular.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas/anafilactoides, hiponatremia, hipotermia, Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH).

#### **Trastornos cardiacos**

Muy raras: Hipotensión.

### **Trastornos gastrointestinales**

Poco frecuentes: Náuseas

Muy raras: Estreñimiento, aumento de la bilirrubina, ictericia, aumento de las transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina (SIADH).

### **Trastornos de la sangre y sistema linfático**

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia.

### **Sistema nervioso**

Muy frecuentes: Sedación, somnolencia, sensación de ahogo.

Frecuentes: Ataxia, confusión, depresión, desenmascaramiento de depresión, mareos.

Muy raras: El efecto de las benzodiazepinas sobre el sistema nervioso central (SNC) es dosis dependiente, siendo más grave el efecto depresor a altas dosis. Síntomas extrapiramidales, temblor, vértigo, problemas visuales (diplopía y visión borrosa), disartria, dolor de cabeza, convulsiones (crisis); Amnesia (ver sección 4.4), desinhibición, euforia, coma, ideas e intentos de suicidio, somnolencia.

Reacciones paradójicas como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresividad, furia, alteraciones del sueño/ insomnio, deseo sexual y alucinaciones (ver sección 4.4).

### **Trastornos del aparato reproductor**

Poco frecuentes: Cambio de la libido (deseo sexual), impotencia, disminución de orgasmos.

### **Trastornos respiratorios**

Muy raras: 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.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Muy raras: Reacciones alérgicas en la piel, alopecia.

### **Amnesia:**

Puede desarrollarse una amnesia anterógrada al utilizar dosis terapéuticas, siendo mayor el riesgo al incrementar la dosis. Los efectos amnésicos pueden asociarse a conductas inadecuadas (ver sección 4.4.).

### **Depresión**

La utilización de benzodiazepinas puede enmascarar una depresión preexistente.

### **Reacciones psiquiátricas y paradójicas:**

Al utilizar benzodiazepinas o compuestos similares, pueden aparecer reacciones tales como intranquilidad, agitación, irritabilidad, agresividad, delirio, ataques de ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otras alteraciones de la conducta. Dichas reacciones pueden ser graves y aparecer más frecuentemente en niños y ancianos.

### **Dependencia:**

La administración del producto (incluso a dosis terapéuticas) puede conducir al desarrollo de dependencia física: la supresión del tratamiento puede conducir al desarrollo de fenómenos de

retirada o rebote (ver sección 4.4). Puede producirse dependencia psíquica. Se han comunicado casos de abuso.

#### **4.9. Sobredosis**

Al igual que ocurre con otras benzodiazepinas, la sobredosis no representa una amenaza vital, a no ser que su administración se combine con otros depresores del Sistema Nervioso Central (incluyendo alcohol).

En caso de 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 inducirse 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, deberá administrarse carbón activado para reducir la absorción. Deberá prestarse especial atención a las funciones respiratoria y cardiovascular si el paciente requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos.

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.

Diálisis: el principio activo lorazepam es poco dializable y su metabolito inactivo glucurónico de lorazepam, puede ser altamente dializable.

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.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Grupo farmacoterapéutico: Ansiolíticos: Benzodiazepinas. Código ATC: N05BA:

El principio activo es lorazepam, un derivado de las benzodiazepinas cuya fórmula es 7-cloro-5(O-cloro-fenil)-1,3-dihidro-3hidroxi-e-H-1,4-benzodiazepin-2-ona. Su estructura es muy semejante a oxazepam, del cual difiere por poseer un átomo de cloro suplementario en el núcleo fenólico, lo cual le confiere una actividad ansiolítica superior a la de su análogo.

Las benzodiazepinas constituyen un grupo de fármacos utilizados fundamentalmente por su acción como ansiolíticos, sedantes e hipnóticos.

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Actualmente se cree que el mecanismo de acción de estos compuestos consiste en el aumento o facilitación de la acción del ácido gamma-amino-butírico (GABA), que es el principal neurotransmisor cerebral que interviene en la inhibición pre- y post-sináptica en todo el Sistema Nervioso Central. Se sabe que las benzodiazepinas se fijan a receptores específicos, y que actúan como agonistas de dicho receptor, el cual ha demostrado ser un componente de una unidad supramolecular conocida como complejo ionóforo benzodiazepina-GABA-cloruro.

Este receptor se encuentra a nivel de la membrana neuronal y su función es regular la estimulación nerviosa, principalmente en relación a la apertura de los canales de iones cloro. El complejo receptor-GABA es afectado directamente por las benzodiazepinas, barbitúricos, el etanol y otros fármacos. Su extensa distribución en el SNC explica los efectos relativamente amplios de estos agentes.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

Lorazepam está considerado como un benzodiazepínico potente de acción corta o intermedia gracias a su absorción rápida y a su vida media relativamente corta.

Lorazepam se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal después de su administración por vía oral, con una biodisponibilidad de alrededor del 90%. La concentración máxima en sangre se alcanza aproximadamente dos horas después de la administración oral. El inicio de su acción se observa dentro de los primeros 45 minutos tras la ingestión oral

Lorazepam se une en un 85% a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hemato-encefálica y la placentaria. Se distribuye y puede ser excretado también por la leche materna.

Lorazepam se conjuga en el hígado con el ácido glucurónico formando metabolitos inactivos que se excretan por vía renal. 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 vida media de eliminación se sitúa en un rango entre 10 a 20 horas.

Los niveles de lorazepam en plasma son proporcionales a las dosis administradas. No se ha observado una acumulación excesiva del fármaco tras una terapia con dosis múltiple en sujetos sanos.

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 única en pacientes con grados de insuficiencia renal oscilando desde un deterioro leve a fallo renal, no mostraron cambios significativos en la absorción, aclaramiento o excreción de lorazepam. La eliminación del metabolito glucurónico activo se redujo significativamente. Tras la administración subcrónica 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 hemodiálisis no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de lorazepam intacto pero eliminó sustancialmente el glucurónido inactivo del plasma.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

### *Toxicidad Aguda y Crónica*

Los estudios toxicológicos realizados en animales indican que la  $DL_{50}$  oral en el ratón es superior a 3000 mg/kg de peso corporal y aproximadamente de 1000 mg/Kg por vía intraperitoneal. Los valores en ratas son también elevados (5000 y 800 mg/kg respectivamente), presentando así un índice terapéutico muy favorable. La toxicidad subaguda y crónica resultó también muy reducida, no habiéndose registrado mortalidad durante los ensayos en ratones, ratas y perros en los estudios de hasta 6 meses de duración.

### *Toxicidad Fetal y Estudios sobre la Fertilidad*

Lorazepam, como todas las benzodiazepinas, cruza la barrera placentaria. Estudios en el conejo han mostrado que lorazepam causa un aumento de la resorción fetal a dosis orales de 40 mg/Kg y a dosis de 4 mg/Kg o más, aunque en otros estudios se ha evidenciado anomalías fetales sin una relación precisa con la dosis.

Por otra parte, es también conocido que el uso crónico de benzodiazepinas durante el embarazo puede causar dependencia física con síntomas de abstinencia en el recién nacido.

### *Potencial mutagénico y carcinogénico*

La información disponible no permite asegurar la ausencia de riesgo con respecto al potencial mutagénico del lorazepam. Por otra parte, en un estudio realizado en ratas durante 18 meses, no se evidenció potencial carcinogénico.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina (E-460)  
Croscarmelosa de sodio  
Laurilsulfato de sodio  
Estearato de magnesio.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

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

27 meses.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Blisters de Triplex (PVC-PE-PVDC)/Aluminio.

lorazepam cinfa 1 mg se presenta en envases de 25, 50 ó 500 comprimidos.

lorazepam cinfa 5 mg se presenta en envases de 20 ó 500 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**

LABORATORIOS CINFA, S.A.  
Olaz-Chipi, 10 – Polígono Areta  
31620 Huarte-Pamplona (Navarra)

**8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

lorazepam cinfa 1 mg comprimidos EFG: 68.477.  
lorazepam cinfa 5 mg comprimidos EFG: 68.478.

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

Febrero 2007

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

Febrero 2007