

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ORFIDAL 1 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lorazepam 1 mg.
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada comprimido contiene 67,65 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos.
Cada comprimido está ranurado en una de sus caras y lleva marcada la concentración (1,0), en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

ORFIDAL 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.

4.2 Posología y forma de administración

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.

La dosis para adultos es de $\frac{1}{2}$ -1 comprimido de 1 mg 2-3 veces al día. Esta dosis puede aumentarse o disminuirse de acuerdo con las necesidades o edad del paciente y a criterio del facultativo.

Población pediátrica

No se dispone de datos en niños (menores de 6 años) y por tanto, no se recomienda la prescripción de ORFIDAL a niños pequeños.

Los ancianos y pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, pueden responder a dosis menores, siendo suficiente la mitad de la dosis de adultos.

4.3 **Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a lorazepam o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a las benzodiazepinas
- *Miastenia gravis*
- Insuficiencia respiratoria severa
- Síndrome de apnea del sueño
- Insuficiencia hepática severa

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Se debería limitar la dosis y duración del tratamiento al mínimo requerido.

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 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 Posología), 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 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 apartado 4.8 Reacciones adversas).

Reacciones generales

Se han comunicado casos de reacciones anafilácticas/ anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han comunicado casos de angioedema que afecten 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 empeoramiento 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 antidepresiva 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 deberá suspender el tratamiento.

Estas reacciones son más frecuentes en niños y ancianos.

Grupos especiales de pacientes

Uso en niños, ancianos 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 ancianos y 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.

Uso en 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.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactosa 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.

A tener en cuenta: Combinación con depresores del SNC.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC, incluyendo depresión respiratoria, al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos/sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, opioides, antiepilépticos, anestésicos, antihistamínicos sedantes y barbitúricos (ver sección 4.4).

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 ciertos enzimas hepáticos (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 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

ORFIDAL, 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 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 varias semanas del embarazo o durante el último periodo del embarazo, pueden desarrollar dependencia física y desencadenar 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 real 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 alguno de los efectos farmacológicos mencionados (sedación e irritabilidad).

4.7 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 ORFIDAL (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.

4.8 Reacciones adversas

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

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia (muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Trombocitopenia, agranulocitosis y pancitopenia
Trastornos del				Reacciones de

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
sistema inmunológico				hipersensibilidad y anafilácticas/anafilatoxoides
Trastornos endocrinos				Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Confusión, depresión, desenmascaramiento de depresión	Cambio de la libido, disminución de orgasmos	Desinhibición, euforia, ideas e intentos de suicidio, reacciones paradójicas como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresividad, furia, alteraciones del sueño/ insomnio, deseo sexual y alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Sedación, somnolencia	Ataxia, mareos		El efecto de las benzodiazepinas sobre el SNC es dosis dependiente, siendo más grave el efecto depresor del sistema nervioso central (SNC) a altas dosis. Síntomas extrapiramidales, temblor, disartria (habla pastosa), dolor de cabeza, convulsiones (crisis), amnesia, coma, alteraciones de atención/concentración, trastorno del equilibrio
Trastornos oculares				Problemas visuales (diplopía y visión borrosa)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo
Trastornos vasculares				Hipotensión, disminución de la presión sanguínea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				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 gastrointestinales			Náuseas	Estreñimiento
Trastornos hepatobiliares				Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Angioedema, reacciones alérgicas en la piel, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			Impotencia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	Astenia		Hipotermia
Exploraciones complementarias				Aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas y aumento de la fosfatasa alcalina

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9 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 ORFIDAL (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 inducirse el vómito (antes de una hora) si el paciente conserva la consciencia 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. 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.

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

La sobredosificación 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, disartria y letargia; en casos más serios, pueden aparecer ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente muerte.

Uso de antídoto en casos de sobredosis

Puede usarse el 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 FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

ORFIDAL (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.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cuando ORFIDAL 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, el 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 glucurónido en la orina. El 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 del lorazepam. En un estudio, se informó de una disminución significativamente estadística en el aclaramiento total en sujetos de edad avanzada pero la semivida de eliminación no se vió significativamente afectada.

No se informó de cambios en el aclaramiento del 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 informaron de cambios significativos en la absorción, aclaramiento o excreción del 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 del lorazepam intacto pero eliminó sustancialmente el glucurónido inactivo del plasma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios en animales no han demostrado que el glucuronato de lorazepam, principal metabolito de lorazepam, tenga actividad sobre el SNC.

Carcinogénesis

Los estudios realizados en ratas, no mostraron evidencia de que lorazepam ejerza una acción embriotóxica y en particular teratógena.

En un estudio de carcinogenicidad, realizado en ratas y ratones con lorazepam vía oral durante 18 meses, no se obtuvo evidencias de una posible acción cancerígena de lorazepam.

Mutagenicidad

Un estudio de actividad mutagénica de lorazepam en *Drosophila melanogaster* indicó que este producto es mutagénicamente inactivo.

Fertilidad

En un estudio con ratas, donde se administró lorazepam a dosis 20 mg/kg, mostró que no existía deterioro de la fertilidad.

La DL₅₀ oral de lorazepam en rata es > de 5010 mg/kg

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Celulosa microcristalina
Amberlita
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No tomar al mismo tiempo que depresores centrales intensos.

6.3 Periodo de validez

Dos años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se presentan envasados en blísteres de PVC/aluminio.
El contenido de los envases es de 25 y 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer S.L.
Av. de Europa, 20-B
Parque Empresarial La Moraleja
28108 Alcobendas (Madrid)

8 NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

49.796

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11-Enero-1972
29-October-2001

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2017