

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lorenin 1 mg comprimidos
Lorenin 2,5 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de Lorenin 1 mg contém 1 mg de lorazepam.
Cada comprimido de Lorenin 2,5 mg contém 2,5 mg de lorazepam.

Excipientes com efeito conhecido:
Cada comprimido de Lorenin 1 mg contém 67,65 mg de lactose.
Cada comprimido de Lorenin 2,5 mg contém 132,925 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos.

Os comprimidos de Lorenin 1 mg são brancos, redondos, lisos, com bordos biselados, gravados com “1,0” de um dos lados e uma ranhura no outro.

Os comprimidos de Lorenin 2,5 mg são amarelos, redondos, lisos, com bordos biselados, gravados com “2,5” de um dos lados e uma ranhura no outro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lorenin está indicado no tratamento da ansiedade ou no alívio, por curtos períodos, dos sintomas da ansiedade.

Lorenin está também indicado para a insónia devida à ansiedade.

Lorenin só está indicado quando a doença é grave, não cede a medidas terapêuticas não medicamentosas, é incapacitante ou o indivíduo está sujeito a angústia extrema.

4.2 Posologia e modo de administração

A dosagem e a duração da terapêutica devem ser individualizadas, dependendo dos sintomas e da condição subjacente. O risco de dependência poderá aumentar com a dose e com a duração do tratamento. Por conseguinte, deve ser prescrita a dose mínima eficaz durante o menor tempo possível e a necessidade de tratamento contínuo deve ser reavaliada frequentemente (ver secção 4.4).

A descontinuação abrupta ou a redução rápida da dosagem de lorazepam após utilização continuada podem precipitar reações de privação que podem ser potencialmente fatais e/ou fenómenos de *rebound*. Por conseguinte, o medicamento deve ser descontinuado gradualmente ou deve ser feita uma redução da dosagem (ver secção 4.4).

Posologia

Ansiedade

O tratamento deverá ser o mais curto possível. O doente deve ser avaliado regularmente e a necessidade de continuar o tratamento deve ser avaliada, especialmente no caso de o doente estar livre de sintomas. A duração total do tratamento em geral não deve ultrapassar mais de 8-12 semanas, incluindo a redução gradual da dose.

Para o tratamento da ansiedade, a dose média diária recomendada é de 2 a 3 mg de lorazepam administrada em doses repartidas, embora a dose possa variar entre 1 e 10 mg de lorazepam.

Em certos casos poderá ser necessário prolongar o tratamento para além do período indicado: se tal acontecer, isto não deve ocorrer sem que tenha lugar uma reavaliação do doente por um especialista.

Insónia devida à ansiedade

O tratamento deverá ser o mais curto possível. Em geral a duração do tratamento varia entre uns dias e duas semanas, com um máximo de quatro semanas incluindo a fase de redução gradual do medicamento.

Para a insónia devida à ansiedade ou numa situação transitória de *stress*, é recomendada a administração de uma dose única de 1-2 mg de lorazepam ao deitar.

Em certas situações, o prolongamento do tratamento poderá ser necessário; se tal ocorrer, deverá ser feita uma reavaliação do estado do doente.

O tratamento deve começar com a dose mínima recomendada. Não deverá ser excedida a dose máxima recomendada.

Doentes idosos e debilitados

Em doentes idosos e debilitados é recomendada uma dose inicial de 1 ou 2 mg/dia em doses repartidas, ajustadas cuidadosamente de acordo com a resposta à terapêutica e com a tolerância individual. Estes doentes devem ser avaliados regularmente (ver secção 4.4).

Doentes com insuficiência renal ou hepática

Nos doentes com insuficiência renal ou hepática, a dose deve ser ajustada cuidadosamente de acordo com a resposta à terapêutica e os doentes devem ser avaliados regularmente.

O doente deve ser vigiado regularmente no início do tratamento com lorazepam a fim de diminuir a dose ou a frequência de administração em caso de ser necessário para prevenir sobredosagem devido a acumulação.

Modo de administração

Lorenin é administrado por via oral.

4.3 Contraindicações

O Lorenin está contraindicado em doentes com insuficiência respiratória grave, insuficiência hepática grave, síndrome de apneia do sono, miastenia *gravis* e hipersensibilidade conhecida às benzodiazepinas, nomeadamente ao lorazepam, ou a qualquer dos componentes do medicamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A utilização concomitante de Lorenin e opioides pode resultar em sedação, depressão respiratória, coma e morte. Devido a estes riscos, a prescrição concomitante de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas, nas quais se inclui o Lorenin, e opioides deve ser limitada a casos em

que não exista alternativa terapêutica. Caso seja necessária a prescrição concomitante de Lorenin e opioides, deverá ser utilizada a dosagem efetiva mais baixa e a duração do tratamento deverá ser limitada ao mínimo necessário (ver também recomendação geral da dose na secção 4.2).

Os doentes devem ser seguidos atentamente quanto a sinais e sintomas de depressão respiratória e sedação. Assim sendo, recomenda-se vivamente que os doentes e os cuidadores (quando aplicável) sejam informados que devem estar atentos a estes sintomas (ver secção 4.5).

Tolerância

Pode ocorrer alguma diminuição de eficácia do efeito hipnótico do Lorenin após o uso repetido ao longo de poucas semanas.

Dependência

O uso de benzodiazepinas, incluindo o lorazepam, pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psíquica. Quando usado no tratamento de curta duração da ansiedade, o potencial do Lorenin para desenvolver dependência é baixo. O risco de dependência aumenta com a dose e a duração do tratamento, sendo ainda maior nos doentes com história de alcoolismo ou de toxicod dependência ou com perturbações significativas da personalidade. Assim, deve ser evitado o uso do Lorenin em doentes alcoólicos ou toxicod dependentes. A dependência é reduzida quando o Lorenin é utilizado em doses adequadas e por períodos de tratamento curtos.

Reações de privação

A descontinuação abrupta ou a redução rápida da dosagem de lorazepam após utilização continuada podem precipitar reações de privação que podem ser potencialmente fatais. Estas reações podem variar entre disforia ligeira e insónia até uma síndrome major que pode incluir câibras abdominais e musculares, vômitos, sudorese, tremores e convulsões. Entre os sinais e sintomas de privação aguda mais graves, incluindo reações potencialmente fatais, encontra-se *delirium tremens*, depressão, alucinações, mania, psicose, convulsões e ideação suicida. Podem ocorrer convulsões/crises epiléticas com mais frequência em doentes com crises epiléticas preexistentes ou em doentes com tomam outros medicamentos que baixam o limiar convulsivo, tais como os antidepressivos.

Os seguintes sintomas também foram descritos: cefaleias, ansiedade, tensão, inquietação, confusão e irritabilidade, fenómeno *rebound*, disforia, tonturas, desrealização, despersonalização, hiperacusia, acufenos, dormência e formigueiro nas extremidades, hipersensibilidade à luz, ao ruído e ao contacto físico/alterações perceptuais, movimentos involuntários, náuseas, diarreia, perda de apetite, ataques de pânico, mialgia/dor muscular, palpitações, taquicardia, vertigens, hiperreflexia, perda da memória a curto prazo e hipertermia.

Insónia *rebound* e ansiedade: uma síndrome transitória na qual os sintomas que levaram ao tratamento com benzodiazepinas regressam, mas de forma intensificada, pode ocorrer aquando da descontinuação do medicamento, mesmo após uma semana de tratamento. Este facto pode ser acompanhado de outros sintomas como alterações de humor, ansiedade ou distúrbios do sono e inquietação. Como o risco da síndrome de privação/*rebound* é maior após interrupção brusca do tratamento, é recomendado que a dose seja diminuída gradualmente.

Utilização abusiva de fármacos

A utilização abusiva de fármacos é um risco conhecido para as benzodiazepinas e os doentes devem ser monitorizados em conformidade durante o tratamento com lorazepam. As benzodiazepinas podem estar sujeitas a extravios. Foram notificadas mortes relacionadas com sobredosagem quando há uma utilização abusiva de benzodiazepinas em associação com outros depressores do SNC incluindo opioides, álcool e/ou substâncias ilícitas. Estes riscos devem ser considerados aquando da prescrição e dispensa de lorazepam. Para reduzir estes riscos, deve ser utilizada a dose mínima eficaz, e os doentes devem ser aconselhados acerca do adequado

armazenamento e eliminação do medicamento não utilizado para prevenir uma utilização inapropriada (por ex. através de amigos ou familiares).

Duração do tratamento

A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (ver secção 4.2) dependendo da indicação, mas não deve exceder as quatro semanas para a insónia e oito a doze semanas para a ansiedade, incluindo o tempo de diminuição gradual da dose. O prolongamento da terapêutica para além deste período não deverá ocorrer sem que seja feita uma reavaliação da situação.

Pode ser útil informar o doente ao iniciar o tratamento, de que este terá uma duração limitada e explicar exatamente como deverá ser efetuada a diminuição progressiva da dose. É também importante que o doente esteja informado da possibilidade de ocorrer o fenómeno de *rebound* durante a redução progressiva da dose, e assim minimizar a ansiedade associada a este fenómeno.

Há indicações para as quais, no caso das benzodiazepinas de curta duração de ação, a síndrome de privação pode manifestar-se durante o intervalo das tomas, especialmente quando a dose é alta.

Quando são utilizadas benzodiazepinas de longa duração de ação, é importante alertar para o facto de poder ocorrer síndrome de privação com uma eventual alteração da terapêutica para benzodiazepinas de ação de curta duração.

Amnésia

A utilização de benzodiazepinas pode induzir amnésia anterógrada. Isto ocorre mais frequentemente várias horas após a ingestão do fármaco. Para reduzir este risco, os doentes devem assegurar-se que poderão ter um período de sono ininterrupto de sete a oito horas, tempo suficiente para permitir a dissipação do efeito do medicamento (ver secção 4.8).

Reações psiquiátricas e paradoxais

As reações de inquietação, agitação, irritabilidade, agressividade, ilusão, ataques de raiva, pesadelos, alucinações, psicoses, comportamento inadequado e outros efeitos adversos comportamentais estão associados ao tratamento com benzodiazepinas. Se tal ocorrer, o tratamento deve ser interrompido. Estas reações ocorrem mais frequentemente em crianças e idosos.

Reações anafiláticas/anafilactoides

Foram notificadas reações anafiláticas/anafilactoides graves associadas à utilização de benzodiazepinas. Casos de angioedema envolvendo a língua, glote ou laringe foram notificados em doentes após a toma da primeira dose ou doses subsequentes de benzodiazepinas. Alguns doentes medicados com benzodiazepinas apresentaram sintomas adicionais, tais como dispneia, obstrução da laringe, ou náuseas e vômitos. Alguns doentes necessitaram de tratamento médico num serviço de urgência. Se o angioedema envolver a língua, glote ou laringe, pode ocorrer obstrução das vias respiratórias que pode ser fatal. Os doentes que desenvolvam angioedema após o tratamento com uma benzodiazepina não devem voltar a tomar o fármaco.

Grupos de doentes especiais

A segurança e a eficácia do Lorazepam em indivíduos de idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas, pelo que não se recomenda a sua utilização.

Doentes idosos e debilitados

Doentes idosos ou debilitados poderão ser mais suscetíveis aos efeitos do lorazepam.

O lorazepam deve ser utilizado com precaução nos idosos devido ao risco de sedação e/ou fraqueza musculoesquelética o que pode aumentar o risco de quedas, com consequências graves nesta população.

Os doentes idosos ou debilitados devem ser avaliados regularmente e as doses devem ser ajustadas cuidadosamente de acordo com a resposta à terapêutica, devendo os doentes idosos receber uma dose reduzida (ver secção 4.2).

Uma dose mais baixa está também recomendada para os doentes com insuficiência respiratória crónica, devido ao risco de depressão respiratória. As benzodiazepinas não estão indicadas no tratamento de doentes com insuficiência hepática grave e/ou encefalopatia uma vez que podem desencadear encefalopatia hepática.

A utilização do Lorenin em doentes com glaucoma agudo de ângulo fechado deve ser efetuada com precaução.

Uma depressão preexistente pode emergir ou agravar-se durante a utilização de benzodiazepinas, incluindo o lorazepam. O Lorenin não está recomendado no tratamento de primeira linha da doença psicótica ou depressiva e não deve ser usado sem uma terapêutica antidepressiva adequada, pois poderá desencadear a tendência suicida.

As benzodiazepinas devem ser usadas com extrema precaução em doentes com história de alcoolismo ou toxicod dependência.

Lorenin contém lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não é recomendada a ingestão concomitante de álcool, dado que o efeito sedativo pode ser potenciado quando o medicamento é utilizado em simultâneo com o álcool. Este facto afeta a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

A utilização concomitante de medicamentos sedativos, tais como as benzodiazepinas, nas quais se inclui o Lorenin, e opioides aumenta o risco de sedação, depressão respiratória e morte devido ao efeito aditivo depressor do sistema nervoso central (SNC). A dosagem e a duração da utilização concomitante devem ser limitadas (ver secção 4.4).

Deve ter-se precaução na associação com outros depressores do SNC, pois pode ocorrer uma potenciação do efeito depressor, incluindo depressão respiratória, no caso de uso simultâneo com álcool, antipsicóticos (neurolépticos), barbitúricos, sedativos/hipnóticos, ansiolíticos, antidepressivos, analgésicos narcóticos, anti-epiléticos, anestésicos e anti-histamínicos sedativos (ver secção 4.4).

Foram referidos casos de estupor excessivo, diminuição significativa da frequência respiratória e hipotensão arterial em doentes a quem se administraram concomitantemente lorazepam e loxapina. Foram também descritos casos de sedação acentuada, salivação excessiva e ataxia em situações de administração simultânea de lorazepam e clozapina.

No caso dos analgésicos narcóticos pode ocorrer a intensificação da euforia provocando um aumento da dependência psíquica.

As substâncias que inibem certas enzimas hepáticas (particularmente o citocromo P450) podem intensificar a atividade das benzodiazepinas. Este efeito também se aplica às benzodiazepinas que são metabolizadas apenas por conjugação ainda que em menor grau.

A administração simultânea de lorazepam e valproato pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas e numa redução da depuração do lorazepam. A dose de lorazepam deve ser reduzida a 50%, aproximadamente, quando administrada em simultâneo com valproato.

A administração simultânea de lorazepam e probenecida pode resultar num efeito mais rápido ou prolongado do lorazepam devido a um aumento do tempo de semi-vida e a uma diminuição da depuração total. A dose de lorazepam deve ser reduzida em 50%, aproximadamente, quando administrada em simultâneo com probenecida.

A administração de teofilina ou aminofilina pode reduzir os efeitos sedativos das benzodiazepinas, incluindo o lorazepam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

O Lorenin não deve ser utilizado durante a gravidez. Vários estudos sugerem um risco acrescido de malformações congénitas associadas à utilização de benzodiazepinas durante o primeiro trimestre de gravidez. Amostras sanguíneas do cordão umbilical indicaram transferência de benzodiazepinas e dos seus metabolitos glucuronados através da placenta.

Se o fármaco for prescrito a uma mulher em idade fértil, esta deve ser avisada para contactar o seu médico no sentido de descontinuar a terapêutica se tiver a intenção de engravidar ou se suspeitar poder estar grávida.

Se por razões médicas, o Lorenin for administrado durante a última fase da gravidez, ou durante o trabalho de parto em doses elevadas, podem ocorrer efeitos devidos à ação farmacológica do lorazepam no recém-nascido, tais como hipotermia, hipotonia, hipoatividade, depressão respiratória moderada, apneia, problemas no aleitamento e alterações na resposta metabólica ao frio.

Por outro lado, os recém-nascidos de mães que tomaram Lorenin de modo crónico durante a última fase da gravidez, podem desenvolver dependência física e podem estar em risco de desenvolver sintomas de privação no período pós-natal.

As benzodiazepinas são excretadas no leite materno. Por essa razão, não devem ser administradas durante o aleitamento, exceto quando o potencial benefício para a mulher exceda o potencial risco para a criança.

Foi verificada sedação e incapacidade de sucção em recém-nascidos cujas mães tomaram benzodiazepinas durante o aleitamento. As crianças nesta situação devem ser mantidas sob observação de potenciais efeitos farmacológicos (incluindo sedação e irritabilidade).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Pode ocorrer sedação, amnésia, dificuldade de concentração e alteração da função muscular que podem afetar negativamente a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se a duração do sono for insuficiente há maior probabilidade da capacidade de reação estar diminuída (ver secção 4.5).

Tal como com outros medicamentos que atuam a nível do SNC, os doentes devem ser alertados para não utilizarem máquinas perigosas ou veículos a motor até se saber que não ficam sonolentos ou com vertigens após a toma de Lorenin.

4.8 Efeitos indesejáveis

A frequência de efeitos indesejáveis é classificada da seguinte forma:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$ a $<1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muito raros $< 1/10.000$,

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes $\geq 1/10$	Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$	Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Doenças do sangue e do sistema linfático				trombocitopenia, agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário				reações de hipersensibilidade, reações anafiláticas/anafilatoídes
Doenças endócrinas				SIADH
Doenças do metabolismo e da nutrição				hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico		confusão, depressão, revelação de depressão preexistente	alteração da libido	desinibição, euforia, ideação suicida/tentativa de suicídio, reações paradoxais, incluindo ansiedade, agitação, excitação, hostilidade, agressividade, ataques de raiva, alterações do sono/insônia, estimulação sexual, alucinações, abuso de fármacos, dependência de fármacos
Doenças do sistema nervoso (\pm)	sedação, sonolência	ataxia, tonturas	anorgasmia	sintomas extrapiramidais, tremores, disartria/fala arrastada, cefaleias, convulsões, amnésia, coma, diminuição da atenção/concentração, perturbação do equilíbrio
Afeções oculares				perturbações da visão (incluindo visão dupla e visão turva)
Afeções do ouvido e do labirinto				vertigens
Vasculopatias				hipotensão, diminuição da tensão arterial.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino				depressão respiratória (β), apneia, agravamento da apneia do sono, agravamento da doença pulmonar obstrutiva
Doenças gastrointestinais			náuseas	obstipação,
Afeções hepatobiliares				icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				angioedema, reações alérgicas cutâneas, alopecia

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes ≥1/10	Frequentes ≥1/100, <1/10	Pouco frequentes ≥1/1.000, <1/100	Frequência desconhecida (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		fraqueza muscular		
Doenças dos órgãos genitais e da mama			impotência	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	fadiga	astenia		Hipotermia, síndrome de abstinência do medicamento.
Exames complementares de diagnóstico				aumento da bilirrubina, aumento das transaminases hepáticas, aumento da fosfatase alcalina

(±) Os efeitos das benzodiazepinas no SNC são dependentes da dose, ocorrendo uma depressão do SNC mais grave com doses mais elevadas.

(β) O grau de depressão respiratória com benzodiazepinas é dependente da dose, ocorrendo uma depressão mais grave com doses mais elevadas.

Os efeitos indesejáveis como sonolência, confusão emocional, capacidade de reação diminuída (alerta reduzido), confusão, fadiga, cefaleias, tonturas, fraqueza muscular, astenia, ataxia e visão dupla ocorrem predominantemente no início da terapêutica e em geral desaparecem com a continuação do tratamento.

Amnésia

Pode ocorrer amnésia anterógrada com doses terapêuticas, mas o risco aumenta nas doses mais elevadas. Os efeitos amnésicos podem estar associados a comportamentos inadequados (ver secção 4.4).

Dependência

O uso (mesmo em doses terapêuticas) pode conduzir ao desenvolvimento de dependência física: a interrupção da terapêutica pode dar origem à síndrome de privação ou ao fenómeno de *rebound* (ver secção 4.4). Pode ocorrer dependência psíquica. O uso abusivo das benzodiazepinas tem sido referido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Tal como com outras benzodiazepinas, a sobredosagem com lorazepam não coloca a vida em risco exceto se utilizado em associação com outras substâncias depressoras do SNC (incluindo o álcool). Os casos registados de sobredosagem com lorazepam são, predominantemente, casos de utilização concomitante com álcool e/ou com outros fármacos. Nestas situações a sobredosagem manifesta-se por ataxia, hipotensão, hipotonia, tonturas, disartria, reações paradoxais, depressão do SNC, depressão cardiovascular, depressão respiratória, raramente coma e muito raramente morte. Nos casos ligeiros, os sintomas incluem sonolência, confusão mental e letargia.

Tratamento

No tratamento destas situações deve ter-se em conta que podem ter sido ingeridos múltiplos fármacos.

São recomendadas medidas de suporte gerais e sintomáticas. Os sinais vitais devem ser monitorizados.

Na sobredosagem com Lorazepam, e se a ingestão foi recente, deve induzir-se o vômito (no prazo de uma hora) se o doente estiver consciente ou fazer uma lavagem gástrica com proteção das vias respiratórias se o doente estiver inconsciente. Quando existe risco de aspiração, não se recomenda a indução do vômito. Se não houver vantagem em esvaziar o estômago, deve administrar-se carvão ativado para reduzir a absorção. Deve ser dada particular atenção às funções respiratória e cardíaca nos cuidados intensivos. O lorazepam é fracamente dialisável. O metabolito inativo glucuronido de lorazepam pode ser altamente dialisável.

O flumazenil, antagonista das benzodiazepinas, pode ser utilizado em doentes hospitalizados como um adjuvante e não como substituto para o controlo adequado da sobredosagem por benzodiazepinas. O médico deve estar alertado para o risco de convulsões associado ao tratamento com o flumazenil, particularmente em utilizadores crónicos de benzodiazepinas e em caso de sobredosagem com antidepressivos cíclicos.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1 Sistema nervoso central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos

Código ATC: N05BA06

O lorazepam pertence ao grupo das benzodiazepinas. Embora o mecanismo de ação das benzodiazepinas não esteja completamente esclarecido, pensa-se que este seja mediado através do neurotransmissor inibitório ácido γ -aminobutírico (GABA). As benzodiazepinas atuam, possivelmente, a nível límbico, talâmico e hipotalâmico do sistema nervoso central.

Foram detetados locais de ligação específicos com elevada afinidade para as benzodiazepinas no sistema nervoso central, e a afinidade destes locais é potenciada quer pelo GABA quer pelo cloro. A ação das benzodiazepinas no sistema nervoso central dá-se a nível do complexo macromolecular que inclui recetores GABAA, recetores com alta afinidade para as benzodiazepinas e canais de cloro, embora não esteja ainda totalmente esclarecida a relação precisa entre os locais de ação das benzodiazepinas e os canais de cloro regulados pelo GABA. As interações alostéricas dos recetores centrais das benzodiazepinas com os recetores GABAA, e a subsequente abertura dos canais de cloro, parecem contribuir para desencadear a ação das benzodiazepinas a nível do sistema nervoso central. Os recetores das benzodiazepinas atuam no complexo como locais de modulação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O lorazepam, quando administrado oralmente, é rápida e quase completamente absorvido. Os níveis plasmáticos máximos ocorrem em aproximadamente 2 horas após a administração.

Distribuição

O volume de distribuição é de aproximadamente 1,3 l/kg. A ligação do lorazepam às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 92%, na concentração de lorazepam de 160 ng/ml. Os níveis plasmáticos do lorazepam são proporcionais à dose administrada.

Metabolismo

A conjugação é a via metabólica principal do lorazepam, o qual é rapidamente conjugado a nível do grupo 3-hidroxi com o ácido glucurónico para formar o glucuronido inativo. O lorazepam não tem metabolitos ativos.

O lorazepam não é hidroxilado nem é um substrato para as enzimas N-desalquilantes do sistema do citocromo P450.

Eliminação

A semi-vida de eliminação do lorazepam não conjugado no plasma humano é de aproximadamente 12-16 horas.

Após administração de uma dose oral única de 2 mg de lorazepam marcado com carbono ¹⁴C a 8 indivíduos saudáveis, aproximadamente 88% da dose administrada foi recuperada na urina e 7% nas fezes. Cerca de 74% do glucuronido foi recuperado na urina.

Em indivíduos saudáveis não foi detetada acumulação excessiva do fármaco após terapêutica de doses múltiplas.

Utilização em idosos

A idade não tem um efeito clinicamente significativo na cinética do lorazepam. Embora um estudo tenha revelado uma diminuição estatisticamente significativa na depuração total de doentes idosos, a semi-vida de eliminação não foi significativamente afetada. No entanto, os idosos normalmente respondem a doses mais baixas de benzodiazepinas.

Insuficiência hepática

Não há alterações na depuração do lorazepam em doentes com insuficiência hepática ligeira ou moderada (ex.: hepatite, cirrose hepática).

Insuficiência renal

Em estudos farmacocinéticos de dose única realizada em doentes com graus de insuficiência renal que variavam de ligeira a grave, não foram observadas alterações significativas na absorção, depuração ou excreção do lorazepam. A eliminação do metabolito inativo glucuronido foi significativamente reduzida. Foi observada uma insuficiência da eliminação do lorazepam, associada a um aumento da semi-vida, após administração sub-crónica num estudo de 2 doentes com insuficiência renal crónica. A hemodiálise não teve qualquer efeito significativo na farmacocinética do lorazepam, mas removeu substancialmente o glucuronido inativo do plasma.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se demonstrou qualquer indício de potencial carcinogénico em estudos a longo-prazo em ratinhos ou ratos. Estudos em *Drosophila melanogaster* evidenciaram que o lorazepam não apresentou potencial mutagénico. O lorazepam demonstrou não afetar a fertilidade em ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lorenin 1 mg comprimidos:

Lactose hidratada,
Celulose microcristalina,
Polacrilina potássica e
Estearato de magnésio.

Lorenin 2,5 mg comprimidos:

Lactose hidratada,
Celulose microcristalina,
Polacrilina potássica,
Estearato de magnésio,
Amarelo de quinoleína (E104) e
Óxido de ferro amarelo (E172).

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de incompatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de cloreto polivinilo (PVC) / folha de alumínio.
Cada embalagem de Lorenin 1 mg e 2,5 mg contém 20, 30 ou 40 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções especiais de utilização e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.
Lagoas Park, Edifício 10
2740-271 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº registo: 4620183 - 20 comprimidos, 1 mg, blisters, PVC/Alu
Nº registo: 8275404 - 30 comprimidos, 1 mg, blisters, PVC/Alu
Nº registo: 4620282 - 40 comprimidos, 1 mg, blisters, PVC/Alu
Nº registo: 4620381 - 20 comprimidos, 2,5 mg, blisters, PVC/Alu

Nº registo: 8275420 - 30 comprimidos, 2,5 mg, blisters, PVC/Alu
Nº registo: 4620480 - 40 comprimidos, 2,5 mg, blisters, PVC/Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de dezembro de 1970
Data da última renovação: 05 de maio de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

27-06-2023