

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Ativan®
Lorazepam
Tabletas
1mg ó 2 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Ativan®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Lorazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Lorazepam</i>	<i>1 mg</i>	<i>2 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	

Descripción
Lorazepam

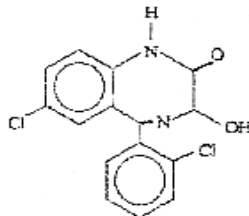
Lorazepam es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, casi inodoro.

Es prácticamente insoluble en agua; escasamente soluble en alcohol; ligeramente soluble en cloroformo, escasa o ligeramente soluble en diclorometamina.

- **Nombre químico**

7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

- **Estructura**



- **Fórmula molecular**

C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

- **Peso molecular**

321.2

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad, incluyendo lo siguiente:
 - Alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad
 - Trastornos de ansiedad generalizada
 - Ansiedad en estados psicóticos
 - Ansiedad asociada con síntomas somáticos
 - Ansiedad asociada con depresión o síntomas depresivos
 - Ansiedad reactiva
 - Abstinencia de alcohol
 - Prevención del delirium tremens
 - Premedicación quirúrgica
 - Terapia adjunta a los fármacos antieméticos estándar para la profilaxis y tratamiento sintomático de las náuseas y vómito asociado con quimioterapia para el cáncer.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta es mayor al 90% después de la administración oral y sublingual en sujetos sanos.

La concentración plasmática máxima se alcanza en aproximadamente 2 horas después de la administración oral en sujetos sanos.

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1.3 l/kg. El lorazepam libre penetra fácilmente la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. El lorazepam está unido aproximadamente en un 92 % a las proteínas plasmáticas humanas a una concentración de lorazepam de 160 ng/ml.

Metabolismo

El lorazepam se conjuga rápidamente a su grupo 3-hidroxi dentro del glucurónido de lorazepam, un metabolito inactivo.

Eliminación

La vida media de eliminación del lorazepam no conjugado en el plasma humano es de aproximadamente 12-16 horas.

Después de una dosis oral única de 2 mg de ¹⁴C-lorazepam a 8 voluntarios sanos, aproximadamente el 88% de la dosis administrada se recuperó en orina y 7% se recuperó en las heces. Aproximadamente 74% del glucurónido de lorazepam se recuperó en la orina.

Ancianos

Típicamente los pacientes ancianos responden mejor a dosis más bajas de benzodiazepinas que los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia renal

Estudios de farmacocinética con dosis únicas en pacientes con grados de insuficiencia renal que van desde leve deterioro hasta insuficiencia renal no han reportado cambios significativos en la absorción, depuración o excreción del lorazepam. La hemodiálisis no tiene un efecto importante

sobre la farmacocinética del lorazepam intacto pero se depura sustancialmente el glucurónido inactivo del plasma.

Insuficiencia hepática

No se reportó ningún cambio en la depuración de lorazepam en pacientes con deterioro hepático de leve a moderado (ej, hepatitis, cirrosis alcohólica).

Relación concentración-efecto

Los niveles plasmáticos de lorazepam son proporcionales a la dosis administrada.

No existe evidencia de acumulación de lorazepam después de la administración oral por hasta 6 meses.

Propiedades Farmacodinámicas.

Clase farmacológica, clase terapéutica

Benzodiazepina
Ansiolítico
Código ATC: NO5BA06

Lorazepam es una benzodiazepina que interactúa con el ácido γ -aminobutírico (GABA) – complejo receptor de benzodiazepina y mejora la afinidad de GABA

Farmacodinámica, Eficacia Clínica

Las consecuencias farmacodinámicas de las acciones agonistas de las benzodiazepinas incluyen efectos anti-ansiedad, sedación, y disminución en la actividad convulsiva.

La intensidad de la acción está directamente relacionada al grado de ocupación del receptor de benzodiazepina.

6. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquiera de los componentes de la formulación. Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

El uso de las benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, pudiera conducir a una depresión respiratoria potencialmente fatal.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

El uso de las benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, pudiera conducir a una dependencia física o fisiológica.

Se han informado reacciones anafilácticas/anafilactoides severas con el uso de benzodiazepinas. Se han dado a conocer casos de angioedema en la lengua, glotis o la laringe en pacientes luego de la ingesta de la primera dosis o dosis posteriores de benzodiazepinas. Algunos pacientes que ingieren benzodiazepinas presentaron síntomas adicionales como disnea, cierre de garganta, o náuseas y vómitos. Algunos pacientes necesitaron tratamiento médico en la sala de emergencias. Si el angioedema involucra la lengua, glotis o laringe, se puede producir la obstrucción de las vías respiratorias con resultado de muerte. Los pacientes que desarrollan angioedema con benzodiazepina no deben ser expuestos nuevamente al medicamento.

El lorazepam deberá ser utilizado con precaución en pacientes con compromiso de la función respiratoria (ej, EPOC, síndrome de apnea del sueño).

Durante el uso de benzodiazepinas incluyendo lorazepam, puede surgir o empeorar una depresión preexistente. El uso de benzodiazepinas puede enmascarar tendencias suicidas en pacientes deprimidos y no deberá utilizarse sin una terapia antidepresiva adecuada.

Los pacientes débiles o ancianos pudieran ser más susceptibles a los efectos de lorazepam; por lo tanto, estos pacientes deberán ser monitoreados frecuentemente y ajustar su dosis cuidadosamente de acuerdo a la respuesta del paciente (ver sección Dosis y vía de administración).

Se han reportado ocasionalmente reacciones paradójicas durante el uso de benzodiazepinas (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Podría ser más probable que estas reacciones se presenten en niños y en ancianos. Si esto ocurriera, se debe de discontinuar el uso del fármaco.

Uso en pacientes con deterioro hepático

Como con todas las benzodiazepinas, el uso de lorazepam pudiera empeorar la encefalopatía hepática; por lo tanto, el lorazepam deberá ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o encefalopatía.

Abuso y dependencia

El uso de benzodiazepinas pudiera llevar a una dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con el uso de dosis altas y por largo tiempo y aumenta adicionalmente en pacientes con una historia de alcoholismo o abuso de fármacos o en pacientes con un trastorno de personalidad importante. El potencial de dependencia disminuye cuando lorazepam se utiliza a dosis adecuadas para un tratamiento a corto plazo.

En general, las benzodiazepinas deberán ser prescritas sólo por periodos cortos de tiempo (ej, 2-4 semanas). No se recomienda el uso continuo a largo plazo de lorazepam.

Los síntomas de privación (ej, insomnio de rebote) pueden aparecer después de suspender las dosis recomendadas incluso hasta por sólo una semana de terapia. La discontinuación súbita de lorazepam deberá evitarse y utilizar un programa de disminución gradual de la dosis después de una terapia prolongada.

La discontinuación súbita del tratamiento pudiera estar acompañada por síntomas de privación. Los síntomas reportados después de la discontinuación de benzodiazepinas incluyen cefalea, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, inquietud, confusión, irritabilidad, sudoración, fenómeno de rebote, disforia, vértigo, desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento/hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz y al ruido, y cambios al contacto físico/ percepción, movimientos involuntarios, náusea, vómito, diarrea, pérdida del apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones, temblor, calambres abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, vértigo, hiperreflexia, pérdida de la memoria a corto plazo, e hipertermia. Las convulsiones/epilepsia pueden ser más comunes en pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes o en aquellos que estén tomando otros fármacos que disminuyan el umbral convulsivo como los antidepresivos.

Hay evidencia de que se desarrolla tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

El lorazepam pudiera tener un potencial de abuso, especialmente en pacientes con historia de abuso de fármacos y/o alcohol.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El lorazepam no deberá utilizarse durante el embarazo.

En varios estudios se ha sugerido un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. En humanos, las muestras de sangre del cordón umbilical indican transferencia placentaria de benzodiazepinas y sus metabolitos glucurónidos. En niños de madres que tomaron benzodiazepinas por algunas semanas o más antes del parto se han reportado síntomas de privación durante el periodo postnatal. Se han reportado síntomas como hipoactividad, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria, apnea, problemas de alimentación, y respuesta metabólica deteriorada al estrés por frío en neonatos nacidos de madres quienes habían recibido benzodiazepinas durante la fase tardía del embarazo o en el parto.

El lorazepam se ha detectado en la leche materna, por lo tanto, no deberá administrarse a mujeres amamantando a menos que el beneficio esperado para la mujer supere el riesgo potencial para el niño.

Se ha presentado sedación y la incapacidad para succionar en neonatos de mujeres lactando que estén tomando benzodiazepinas. Los niños de mujeres lactando deberán ser observados en cuanto a efectos farmacológicos (incluyendo sedación e irritabilidad).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla de Reacciones Adversas del Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	SIADH
Trastornos metabólicos y de nutrición	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Ideación/intentos de suicidio, euforia, reacciones paradójicas, que incluyen ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresión, ira, desinhibición, confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión, cambio en la libido, disminución del orgasmo, alteraciones del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso [±]	Coma, convulsiones/ataques, sedación, somnolencia, ataxia, mareos, síntomas extrapiramidales, temblores, disartria/dificultad para hablar, dolor de cabeza, amnesia, deterioro de la atención/concentración, trastorno del equilibrio
Trastornos oculares	Trastornos visuales (que incluye diplopía y visión borrosa)
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, disminución de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Apnea, depresión respiratoria, ^β empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva, empeoramiento de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Ictericia
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, reacciones alérgicas cutáneas, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Impotencia
Trastornos generales y alteraciones	Hipotermia, fatiga, astenia

Tabla de Reacciones Adversas del Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
en el lugar de la administración	
Pruebas complementarias	Aumento en la bilirrubina, aumento en transaminasa hepática, aumento en fosfatasa alcalina

± Los efectos de la benzodiacepina sobre el SNC dependen de la dosis, con depresión más severa del SNC en dosis altas.

β El grado de depresión respiratoria con benzodiazepinas depende de la dosis, con depresión más severa en dosis altas.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las benzodiacepinas, incluyendo lorazepam, producen efectos aditivos depresores en el sistema nervioso central (SNC), como la depresión respiratoria, cuando se co-administran con otros depresores del SNC como opioides, alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antihistamínicos sedantes, anticonvulsivos, y anestésicos (ver sección Precauciones generales).

El uso concomitante de clozapina y lorazepam pudiera producir marcada sedación, salivación excesiva y ataxia.

La administración concurrente de lorazepam con valproato pudiera provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas y disminución de la depuración de lorazepam. Las dosis de lorazepam deberán reducirse en aproximadamente 50% cuando se co-administre con valproato.

La administración concurrente de lorazepam con probenecid pudiera resultar en un más rápido inicio o una prolongación del efecto de lorazepam debido a un aumento en la vida media y disminución de la depuración total. La dosis de lorazepam debe ser reducida en aproximadamente 50% cuando se co-administra con probenecid.

La administración de teofilina o aminofilina pudiera reducir los efectos sedantes de las benzodiacepinas, incluyendo el lorazepam.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Algunos pacientes en tratamiento con Ativan* han desarrollado leucopenia, y otros han tenido elevación de DHL. Como con otras benzodiacepinas, las pruebas de biometría hemática y función hepática son recomendadas para pacientes bajo terapia a largo plazo.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE FERTILIDAD

El glucurónido de lorazepam, el principal metabolito del lorazepam, no tiene una actividad demostrable en el SNC en los animales.

Carcinogenicidad

No existe evidencia de potencial carcinogénico surgido en ratas y ratones durante un estudio a 18 meses con lorazepam oral.

Mutagenicidad

Un estudio de la actividad mutagénica de lorazepam sobre la *Drosophila melanogaster* indicó que este agente fue inactivo mutagénicamente.

Deterioro de la fertilidad

Se efectuó un estudio de pre-implantación en ratas con lorazepam oral a dosis de 20 mg/kg que mostró que no hay deterioro en la fertilidad.

Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y dar como resultado déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre las especies no clínicas, se cree que el tiempo de vulnerabilidad del cerebro para estos efectos se correlaciona con las exposiciones humanas en el tercer trimestre de embarazo hasta el primer año de vida, pero se puede extender hasta aproximadamente los 3 años. Aunque la información sobre este efecto con lorazepam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, es posible que ocurra un efecto similar. Se desconoce la importancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración oral. La dosis y la duración de la terapia deberán ser individualizadas. La dosis efectiva más baja deberá ser prescrita por el menor tiempo posible. El riesgo de privación y el fenómeno de rebote es mayor después de una discontinuación súbita; por lo tanto el fármaco deberá discontinuarse gradualmente (ver sección Precauciones generales).

No deberá realizarse una extensión del periodo de tratamiento sin una re-evaluación acerca de la necesidad de continuar con la terapia.

El rango de dosis recomendada es 2 a 6 mg/día, aunque la dosis diaria puede variar desde 1 a 10 mg/día

Los aumentos en las dosis de lorazepam deberán realizarse gradualmente para ayudar a evitar efectos adversos. La dosis vespertina deberá incrementarse antes que la dosis diurna.

Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad

La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 a 3 veces al día.

Insomnio asociado con ansiedad

La dosis recomendada es de 0.5 mg a 4 mg/día, al acostarse.

Retiro de alcohol

La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 a 3 veces al día.

Prevención del delirium tremens

La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 a 3 veces al día.

Pre-Medicación quirúrgica

La dosis recomendada es de 2 a 4 mg la noche previa al procedimiento y/o 1-2 horas pre-procedimiento.

Terapia adjunta a medicamentos antieméticos estándar para el tratamiento profiláctico y sintomático del tratamiento de náusea y vómito asociado con quimioterapia anticáncer.

La dosis recomendada es de 1 mg al acostarse la noche anterior a la quimioterapia y/o 1 mg administrado 60 minutos antes de la quimioterapia, y repetida a las 6 horas y 12 horas después de la quimioterapia si es necesario.

Pacientes débiles y ancianos

Para pacientes débiles y ancianos reducir la dosis inicial en aproximadamente 50% y ajustar la dosis como sea necesario y tolerado.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis para pacientes con insuficiencia hepática severa deberá ser ajustada cuidadosamente de acuerdo a la respuesta del paciente. Las dosis más bajas deberían ser suficientes en estos pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No hay recomendaciones específicas sobre la dosis. (Ver la sección de Farmacocinética.)

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En la experiencia post-comercialización, la sobredosis con lorazepam se ha presentado predominantemente en combinación con alcohol y/u otros fármacos.

Síntomas

Los síntomas pueden variar en severidad e incluir somnolencia, confusión mental, letargo, disartria, ataxia, reacciones paradójicas, depresión en SNC, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, coma y muerte.

Tratamiento

Se recomienda apoyo general y medidas sintomáticas; los signos vitales deben ser monitoreados.

Cuando existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de émesis.

El lavado gástrico pudiera estar indicado si se ejecuta rápido después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede limitar la absorción del fármaco.

El lorazepam es pobremente dializable. El glucurónido de lorazepam, el metabolito inactivo, pudiera ser altamente dializable.

El antagonista de benzodiazepinas, flumazenil pudiera ser utilizado en pacientes hospitalizados como un auxiliar para, no como un sustituto por, el manejo adecuado de la sobredosis de benzodiazepinas. El médico deberá estar consciente del riesgo de convulsiones al asociar el tratamiento con flumazenil, particularmente en usuarios a largo plazo de benzodiazepinas y en sobredosis con antidepresivos cíclicos.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 40 u 80 tabletas de 1 mg
Caja de cartón con 40 u 80 tabletas de 2 mg

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 25 °C.
Protéjase de la luz.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia
El uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.
No se deje al alcance de los niños.
No use en el embarazo o lactancia.
No use si tiene hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

Precauciones:

1. No deberá administrarse este medicamento sin estricta vigilancia médica.
2. Debe cuidarse que personas que manejen automóviles o maquinaria peligrosa se abstengan de hacerlo hasta saber si el medicamento causa somnolencia o mareos. Se recomienda abstenerse de lo anterior hasta cerciorarse si pueden ser controlados por el ajuste individual de la dosificación.
3. El uso de este medicamento durante el embarazo debe ser evitado. Queda a juicio del médico cuando se considere que su uso reporte mayor beneficio que el riesgo de daño teratológico que pudiera ocasionar.
4. No se administrar simultáneamente con bebidas alcohólicas.
5. Cuando se combina la terapia de lorazepam con otros fármacos que actúen en el sistema nervioso central, deberá valorarse la acción de éstos.
6. Deberá tenerse cuidado en pacientes con glaucoma o miastenia, sobre todo, en tratamientos prolongados.
7. No se debe administrar a niños menores de 12 años.
8. No se use en la lactancia.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 75881 SSA II.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0140
Fecha de aprobación: 21-Oct-2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	24/AGO/18
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	03-October-2018
Médico que revisó :	Alejandro Nenclares
Fecha de revisión:	11/SEPT/18
Referencia:	CDS 02/AGO/18
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 12.Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad, 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento y 17.Leyendas de protección.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Ativan®
Lorazepam
Tabletas
1mg ó 2 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Ativan®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Lorazepam

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Tabletas

Cada tableta contiene:

<i>Lorazepam</i>	<i>1 mg</i>	<i>2 mg</i>
Excipiente cbp	1 tableta	

Descripción
Lorazepam

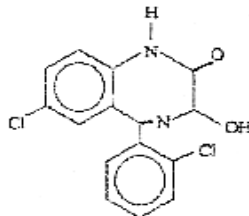
Lorazepam es un polvo blanco o casi blanco, cristalino, casi inodoro.

Es prácticamente insoluble en agua; escasamente soluble en alcohol; ligeramente soluble en cloroformo, escasa o ligeramente soluble en diclorometamina.

- **Nombre químico**

7-cloro-5-(o-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-ona.

- **Estructura**



- **Fórmula molecular**

C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₂

- **Peso molecular**

321.2

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad, incluyendo lo siguiente:
 - Alivio a corto plazo de los síntomas de ansiedad
 - Trastornos de ansiedad generalizada
 - Ansiedad en estados psicóticos
 - Ansiedad asociada con síntomas somáticos
 - Ansiedad asociada con depresión o síntomas depresivos
 - Ansiedad reactiva
 - Abstinencia de alcohol
 - Prevención del delirium tremens
 - Premedicación quirúrgica
 - Terapia adjunta a los fármacos antieméticos estándar para la profilaxis y tratamiento sintomático de las náuseas y vómito asociado con quimioterapia para el cáncer.

5. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a cualquiera de los componentes de la formulación
Embarazo, lactancia y niños menores de 12 años.

6. PRECAUCIONES GENERALES

El uso de las benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, pudiera conducir a una depresión respiratoria potencialmente fatal.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede producir sedación profunda, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y la duración al mínimo requerido.

El uso de las benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, pudiera conducir a una dependencia física o fisiológica.

Se han informado reacciones anafilácticas/anafilactoides severas con el uso de benzodiazepinas. Se han dado a conocer casos de angioedema en la lengua, glotis o la laringe en pacientes luego de la ingesta de la primera dosis o dosis posteriores de benzodiazepinas. Algunos pacientes que ingieren benzodiazepinas presentaron síntomas adicionales como disnea, cierre de garganta, o náuseas y vómitos. Algunos pacientes necesitaron tratamiento médico en la sala de emergencias. Si el angioedema involucra la lengua, glotis o laringe, se puede producir la obstrucción de las vías respiratorias con resultado de muerte. Los pacientes que desarrollan angioedema con benzodiazepina no deben ser expuestos nuevamente al medicamento.

El lorazepam deberá ser utilizado con precaución en pacientes con compromiso de la función respiratoria (ej, EPOC, síndrome de apnea del sueño).

Durante el uso de benzodiazepinas incluyendo lorazepam, puede surgir o empeorar una depresión preexistente. El uso de benzodiazepinas puede enmascarar tendencias suicidas en pacientes deprimidos y no deberá utilizarse sin una terapia antidepresiva adecuada.

Los pacientes débiles o ancianos pudieran ser más susceptibles a los efectos de lorazepam; por lo tanto, estos pacientes deberán ser monitoreados frecuentemente y ajustar su dosis cuidadosamente de acuerdo a la respuesta del paciente (ver sección Dosis y vía de administración).

Se han reportado ocasionalmente reacciones paradójicas durante el uso de benzodiazepinas (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Podría ser más probable que estas reacciones se presenten en niños y en ancianos. Si esto ocurriera, se debe de discontinuar el uso del fármaco.

Uso en pacientes con deterioro hepático

Como con todas las benzodiazepinas, el uso de lorazepam pudiera empeorar la encefalopatía hepática; por lo tanto, el lorazepam deberá ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o encefalopatía.

Abuso y dependencia

El uso de benzodiazepinas pudiera llevar a una dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta con el uso de dosis altas y por largo tiempo y aumenta adicionalmente en pacientes con una historia de alcoholismo o abuso de fármacos o en pacientes con un trastorno de personalidad importante. El potencial de dependencia disminuye cuando lorazepam se utiliza a dosis adecuadas para un tratamiento a corto plazo.

En general, las benzodiazepinas deberán ser prescritas sólo por periodos cortos de tiempo (ej, 2-4 semanas). No se recomienda el uso continuo a largo plazo de lorazepam.

Los síntomas de privación (ej, insomnio de rebote) pueden aparecer después de suspender las dosis recomendadas incluso hasta por sólo una semana de terapia. La discontinuación súbita de lorazepam deberá evitarse y utilizar un programa de disminución gradual de la dosis después de una terapia prolongada.

La discontinuación súbita del tratamiento pudiera estar acompañada por síntomas de privación. Los síntomas reportados después de la discontinuación de benzodiazepinas incluyen cefalea, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, inquietud, confusión, irritabilidad, sudoración, fenómeno de rebote, disforia, vértigo, desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento/hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz y al ruido, y cambios al contacto físico/ percepción, movimientos involuntarios, náusea, vómito, diarrea, pérdida del apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones, temblor, calambres abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, vértigo, hiperreflexia, pérdida de la memoria a corto plazo, e hipertermia. Las convulsiones/epilepsia pueden ser más comunes en pacientes con trastornos convulsivos pre-existentes o en aquellos que estén tomando otros fármacos que disminuyan el umbral convulsivo como los antidepresivos.

Hay evidencia de que se desarrolla tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

El lorazepam pudiera tener un potencial de abuso, especialmente en pacientes con historia de abuso de fármacos y/o alcohol.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El lorazepam no deberá utilizarse durante el embarazo.

En varios estudios se ha sugerido un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. En humanos, las muestras de sangre del cordón umbilical indican transferencia placentaria de benzodiazepinas y sus metabolitos glucurónidos. En niños de madres que tomaron benzodiazepinas por algunas semanas o más antes del parto se han reportado síntomas de privación durante el periodo postnatal. Se han reportado síntomas como hipoactividad, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria, apnea, problemas de alimentación, y respuesta metabólica deteriorada al estrés por frío en neonatos nacidos de madres quienes habían recibido benzodiazepinas durante la fase tardía del embarazo o en el parto.

El lorazepam se ha detectado en la leche materna, por lo tanto, no deberá administrarse a mujeres amamantando a menos que el beneficio esperado para la mujer supere el riesgo potencial para el niño.

Se ha presentado sedación y la incapacidad para succionar en neonatos de mujeres lactando que estén tomando benzodiazepinas. Los niños de mujeres lactando deberán ser observados en cuanto a efectos farmacológicos (incluyendo sedación e irritabilidad).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Tabla de Reacciones Adversas del Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones anafilácticas/anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad
Trastornos endocrinos	SIADH
Trastornos metabólicos y de nutrición	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Ideación/intentos de suicidio, euforia, reacciones paradójicas, que incluyen ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresión, ira, desinhibición, confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión, cambio en la libido, disminución del orgasmo, alteraciones del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso [±]	Coma, convulsiones/ataques, sedación, somnolencia, ataxia, mareos, síntomas extrapiramidales, temblores, disartria/dificultad para hablar, dolor de cabeza, amnesia, deterioro de la atención/concentración, trastorno del equilibrio
Trastornos oculares	Trastornos visuales (que incluye diplopía y visión borrosa)
Trastornos del oído y el laberinto	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipotensión, disminución de la presión arterial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Apnea, depresión respiratoria, ^β empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva, empeoramiento de apnea del sueño
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Ictericia
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	Angioedema, reacciones alérgicas cutáneas, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Debilidad muscular
Trastornos mamarios y del sistema reproductor	Impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Hipotermia, fatiga, astenia
Pruebas complementarias	Aumento en la bilirrubina, aumento en transaminasa hepática, aumento en fosfatasa alcalina

[±] Los efectos de la benzodiazepina sobre el SNC dependen de la dosis, con depresión más severa del SNC en dosis altas.

^β El grado de depresión respiratoria con benzodiazepinas depende de la dosis, con depresión más severa en dosis altas.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Las benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, producen efectos aditivos depresores en el sistema nervioso central (SNC), como la depresión respiratoria, cuando se co-administran con otros depresores del SNC como opioides, alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antihistamínicos sedantes, anticonvulsivos, y anestésicos (ver sección Precauciones generales).

El uso concomitante de clozapina y lorazepam pudiera producir marcada sedación, salivación excesiva y ataxia.

La administración concurrente de lorazepam con valproato pudiera provocar un aumento en las concentraciones plasmáticas y disminución de la depuración de lorazepam. Las dosis de lorazepam deberán reducirse en aproximadamente 50% cuando se co-administre con valproato.

La administración concurrente de lorazepam con probenecid pudiera resultar en un más rápido inicio o una prolongación del efecto de lorazepam debido a un aumento en la vida media y disminución de la depuración total. La dosis de lorazepam debe ser reducida en aproximadamente 50% cuando se co-administra con probenecid.

La administración de teofilina o aminofilina pudiera reducir los efectos sedantes de las benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

El glucurónido de lorazepam, el principal metabolito del lorazepam, no tiene una actividad demostrable en el SNC en los animales.

Carcinogenicidad

No existe evidencia de potencial carcinogénico surgido en ratas y ratones durante un estudio a 18 meses con lorazepam oral.

Mutagenicidad

Un estudio de la actividad mutagénica de lorazepam sobre la *Drosophila melanogaster* indicó que este agente fue inactivo mutagénicamente.

Deterioro de la fertilidad

Se efectuó un estudio de pre-implantación en ratas con lorazepam oral a dosis de 20 mg/kg que mostró que no hay deterioro en la fertilidad.

Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y dar como resultado déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre las especies no clínicas, se cree que el tiempo de vulnerabilidad del cerebro para estos efectos se correlaciona con las exposiciones humanas en el tercer trimestre de embarazo hasta el primer año de vida, pero se puede extender hasta aproximadamente los 3 años. Aunque la información sobre este efecto con lorazepam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, es posible que ocurra un efecto similar. Se desconoce la importancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración oral. La dosis y la duración de la terapia deberán ser individualizadas. La dosis efectiva más baja deberá ser prescrita por el menor tiempo posible. El riesgo de

deprivación y el fenómeno de rebote es mayor después de una discontinuación súbita; por lo tanto el fármaco deberá discontinuarse gradualmente (ver sección Precauciones generales).

No deberá realizarse una extensión del periodo de tratamiento sin una re-evaluación acerca de la necesidad de continuar con la terapia.

El rango de dosis recomendada es 2 a 6 mg/día, aunque la dosis diaria puede variar desde 1 a 10 mg/día

Los aumentos en las dosis de lorazepam deberán realizarse gradualmente para ayudar a evitar efectos adversos. La dosis vespertina deberá incrementarse antes que la dosis diurna.

Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad

La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 a 3 veces al día.

Insomnio asociado con ansiedad

La dosis recomendada es de 0.5 mg a 4 mg/día, al acostarse.

Retiro de alcohol

La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 a 3 veces al día.

Prevención del delirium tremens

La dosis inicial recomendada es de 2 a 3 mg/día, en dosis divididas 2 a 3 veces al día.

Pre-Medicación quirúrgica

La dosis recomendada es de 2 a 4 mg la noche previa al procedimiento y/o 1-2 horas pre-procedimiento.

Terapia adjunta a medicamentos antieméticos estándar para el tratamiento profiláctico y sintomático del tratamiento de náusea y vómito asociado con quimioterapia anticáncer.

La dosis recomendada es de 1 mg al acostarse la noche anterior a la quimioterapia y/o 1 mg administrado 60 minutos antes de la quimioterapia, y repetida a las 6 horas y 12 horas después de la quimioterapia si es necesario.

Pacientes débiles y ancianos

Para pacientes débiles y ancianos reducir la dosis inicial en aproximadamente 50% y ajustar la dosis como sea necesario y tolerado.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

La dosis para pacientes con insuficiencia hepática severa deberá ser ajustada cuidadosamente de acuerdo a la respuesta del paciente. Las dosis más bajas deberían ser suficientes en estos pacientes.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

No hay recomendaciones específicas sobre la dosis. (Ver la sección de Farmacocinética.)

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

En la experiencia post-comercialización, la sobredosis con lorazepam se ha presentado predominantemente en combinación con alcohol y/u otros fármacos.

Síntomas

Los síntomas pueden variar en severidad e incluir somnolencia, confusión mental, letargo, disartria, ataxia, reacciones paradójicas, depresión en SNC, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, coma y muerte.

Tratamiento

Se recomienda apoyo general y medidas sintomáticas; los signos vitales deben ser monitoreados.

Cuando existe riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de émesis.

El lavado gástrico pudiera estar indicado si se ejecuta rápido después de la ingestión o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede limitar la absorción del fármaco.

El lorazepam es pobremente dializable. El glucurónido de lorazepam, el metabolito inactivo, pudiera ser altamente dializable.

El antagonista de benzodiazepinas, flumazenil pudiera ser utilizado en pacientes hospitalizados como un auxiliar para, no como un sustituto por, el manejo adecuado de la sobredosis de benzodiazepinas. El médico deberá estar consciente del riesgo de convulsiones al asociar el tratamiento con flumazenil, particularmente en usuarios a largo plazo de benzodiazepinas y en sobredosis con antidepresivos cíclicos.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 40 u 80 tabletas de 1 mg
Caja de cartón con 40 u 80 tabletas de 2 mg

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Su venta requiere receta médica, la cual se retendrá en la farmacia

El uso prolongado aún a dosis terapéuticas puede causar dependencia.

No se deje al alcance de los niños.

No use en el embarazo o lactancia.

No use si tiene hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com ó a la línea Pfizer 01800 401 2002.

Precauciones:

1. No deberá administrarse este medicamento sin estricta vigilancia médica.
2. Debe cuidarse que personas que manejen automóviles o maquinaria peligrosa se abstengan de hacerlo hasta saber si el medicamento causa somnolencia o mareos. Se recomienda abstenerse de lo anterior hasta cerciorarse si pueden ser controlados por el ajuste individual de la dosificación.
3. El uso de este medicamento durante el embarazo debe ser evitado. Queda a juicio del médico cuando se considere que su uso reporte mayor beneficio que el riesgo de daño teratológico que pudiera ocasionar.
4. No se administrar simultáneamente con bebidas alcohólicas.
5. Cuando se combina la terapia de lorazepam con otros fármacos que actúen en el sistema nervioso central, deberá valorarse la acción de éstos.
6. Deberá tenerse cuidado en pacientes con glaucoma o miastenia, sobre todo, en tratamientos prolongados.
7. No se debe administrar a niños menores de 12 años.
8. No se use en la lactancia.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. de C.V.
Km. 63 Carretera México Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 75881 SSA II.
®Marca Registrada

Clave de IPP: 183300415J0140
Fecha de aprobación: 21-Oct-2019

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	24/AGO/18
PCO que revisó:	Janahara Howard
Fecha de revisión:	03-October-2018
Médico que revisó :	Alejandro Nenclares
Fecha de revisión:	11/SEPT/18
Referencia:	CDS 02/AGO/18
Motivo y descripción del cambio:	Actualización de CDS en los rubros: 12.Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad, 16.Recomendaciones sobre el almacenamiento y 17.Leyendas de protección.