

Trapax
Lorazepán
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA LISTA IV
Comprimidos

INDUSTRIA ARGENTINA

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica."

FORMULA

Cada comprimido de 1 mg contiene: Lorazepán 1 mg. Excipientes: Lactosa, celulosa microcristalina, resina sintética, estearato de magnesio, c.s.

Cada comprimido de 2,5 mg contiene: Lorazepán 2,5 mg. Excipientes: Lactosa, celulosa microcristalina, resina sintética, laca de tartrazina, estearato de magnesio, c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Ansiolítico.

INDICACIONES

- Tratamiento a corto plazo de los síntomas de ansiedad tales como:
 - 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
- Síntomas de abstinencia alcohólica
- Tratamiento del delirium tremens

- Premedicación quirúrgica

ACCION FARMACOLOGICA

El lorazepán es una benzodiazepina que interactúa con el complejo de receptores benzodiazepínicos-ácido gammaaminobutírico (GABA), aumentando la afinidad del GABA.

FARMACODINAMIA

Las consecuencias farmacodinámicas de las acciones agonistas benzodiazepínicas incluyen efectos ansiolíticos, sedación y reducción de la actividad convulsiva.

La intensidad de la acción está directamente relacionada con el grado de ocupación de los receptores benzodiazepínicos.

FARMACOCINETICA

Absorción

La biodisponibilidad absoluta es superior al 90% después de la administración oral y sublingual a voluntarios sanos.

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

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1,3 l/kg. El lorazepán libre atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. En concentraciones de 160 ng/ml, el lorazepán se une a las proteínas plasmáticas humanas en una proporción de aproximadamente el 92%.

Metabolismo

El lorazepán se conjuga rápidamente en su grupo 3-hidroxi a glucurónido de lorazepán, un metabolito inactivo.

Eliminación

La vida media de eliminación plasmática del lorazepán no conjugado es de aproximadamente 12-16 horas.

Después de una dosis oral única de 2 mg de lorazepán marcado con C¹⁴ administrada a 8 voluntarios sanos, aproximadamente el 88% de la dosis se recuperó en la orina y el 7% en las heces. Aproximadamente el 74% del glucurónido de lorazepán se recuperó en la orina.

Ancianos

Los pacientes ancianos generalmente responden a dosis más bajas de benzodiazepinas que los pacientes más jóvenes.

Disfunción renal

Los estudios farmacocinéticos con dosis únicas en pacientes con disfunción renal leve o insuficiencia renal no revelaron variaciones significativas en la absorción, clearance o excreción del lorazepán. La hemodiálisis no ejerció efectos significativos sobre la farmacocinética del lorazepán intacto pero extrajo gran parte del glucurónido inactivo del plasma.

Disfunción hepática

No se han registrado alteraciones en el clearance del lorazepán en pacientes con disfunción hepática leve a moderada (hepatitis, cirrosis alcohólica).

Relación concentración-efecto

Las concentraciones plasmáticas de lorazepán son proporcionales a la dosis administrada.

No se ha detectado acumulación del lorazepán después de la administración oral durante un período de hasta 6 meses.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Se deberá individualizar la posología y la duración del tratamiento, debiendo prescribirse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible. El riesgo de presentar síntomas de abstinencia y de rebote es mayor con la suspensión abrupta del tratamiento; por lo tanto, la discontinuación deberá ser gradual (ver Advertencias).

No se deberá extender el período de tratamiento sin reevaluar primero la necesidad de continuar con la terapéutica.

El rango posológico recomendado es de 2 a 6 mg/día, pero la dosis diaria podrá variar entre 1 y 10 mg/día.

Los aumentos de la dosis de lorazepán deberán realizarse en forma gradual para prevenir reacciones adversas y siempre se deberá comenzar por la dosis nocturna.

Tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad

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

Síntomas de abstinencia alcohólica

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

Tratamiento del delirium tremens

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

Premedicación quirúrgica

La dosis recomendada es de 2 a 4 mg la noche anterior a la cirugía y/o 1-2 horas antes de la intervención.

Pacientes geriátricos y debilitados

En pacientes añosos y debilitados, reducir la dosis inicial aproximadamente un 50% y ajustar la posología según necesidad y tolerancia.

Empleo en pacientes con deterioro hepático

En pacientes con insuficiencia hepática severa, la dosificación deberá ajustarse cuidadosamente según la respuesta del paciente. En esta población de pacientes podrán ser suficientes dosis más bajas. Ver también *Precauciones*.

Empleo en pacientes con deterioro renal

Las recomendaciones posológicas específicas no son necesarias. Ver también *Farmacocinética*.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los componentes de la formulación.

Glaucoma de ángulo cerrado.

ADVERTENCIAS

“Este medicamento contiene tartrazina como colorante”

El empleo de benzodiazepinas, incluyendo el lorazepán, puede derivar en depresión respiratoria potencialmente fatal y en dependencia física y psicológica (ver *Abuso y Dependencia*).

Se han comunicado reacciones anafilácticas/anafilactoideas severas con el empleo de benzodiazepinas. Se han registrado casos de angioedema de lengua, glotis o laringe en pacientes después de tomar la primera o subsiguientes dosis de benzodiazepinas. Algunos pacientes tratados con benzodiazepinas presentaron otros síntomas tales como disnea, cierre de la garganta, o náuseas y vómitos. Algunos pacientes necesitaron tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si el angioedema afecta la lengua, glotis o la laringe, puede causar obstrucción de las vías aéreas y ser mortal. Los pacientes que manifiesten angioedema luego del tratamiento con una benzodiazepina no deben ser expuestos nuevamente al medicamento.

PRECAUCIONES

El lorazepán deberá emplearse con precaución en pacientes con compromiso respiratorio (por ejemplo, EPOC, síndrome de apnea del sueño).

Durante el tratamiento con benzodiazepinas, incluyendo el lorazepán, puede presentarse o empeorar un cuadro de depresión preexistente. Las benzodiazepinas pueden desenmascarar tendencias suicidas en pacientes deprimidos y no deberán emplearse sin un adecuado tratamiento antidepresivo.

Los pacientes ancianos o debilitados pueden ser más susceptibles a los efectos del lorazepán; por lo tanto, se deberá controlar a estos pacientes con frecuencia y ajustar sus regímenes posológicos individualmente según la respuesta del paciente (ver *Posología - Forma de Administración*).

En ocasiones se han registrado reacciones paradójicas durante el tratamiento con benzodiazepinas (ver *Reacciones adversas*). Es más probable que estas reacciones se produzcan en los niños y ancianos. En tales casos, deberá interrumpirse la administración del agente.

Empleo en pacientes con compromiso hepático

Al igual que con todas las benzodiazepinas, el empleo de lorazepán puede empeorar la encefalopatía hepática; por lo tanto, el lorazepán deberá emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o encefalopatía.

Carcinogénesis

Un estudio de 18 meses de duración con lorazepán administrado por vía oral a ratas y ratones no reveló evidencia de potencial carcinogénico.

Mutagénesis

Un estudio de la actividad mutagénica del lorazepán sobre *Drosophila melanogaster* indicó que este agente es mutagénicamente inactivo.

Daño a la fertilidad

Un estudio pre-implantación llevado a cabo en ratas con dosis orales de 20 mg/kg lorazepán no reveló evidencia de daño a la fertilidad.

Embarazo

El lorazepán no debe emplearse durante el embarazo.

En varios estudios se ha sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el empleo de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo. En los seres humanos, las muestras de sangre umbilical indican transferencia placentaria de las benzodiazepinas y sus metabolitos glucurónidos. Los

hijos de madres que tomaron benzodiazepinas durante varias semanas o períodos más prolongados antes del parto han presentado signos de abstinencia durante el período posnatal. Se ha informado de síntomas tales como hipoactividad, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria, apnea, trastornos en la alimentación y en la respuesta metabólica al estrés por frío en neonatos nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas durante los últimos meses de embarazo o en el parto.

Lactancia

Se ha detectado lorazepán en la leche materna; por lo tanto, no deberá administrarse a mujeres durante el período de lactancia, salvo que los beneficios esperados superen los riesgos potenciales para el lactante.

En neonatos de madres en lactancia que recibían benzodiazepinas se informó de sedación e incapacidad para mamar. Los bebés de madres en lactancia deberán ser controlados para detectar la posible aparición de efectos farmacológicos (incluyendo sedación e irritabilidad).

Empleo en pediatría

No prescribir Trapax comprimidos a niños menores de 12 años.

Empleo en geriatría

Ver Posología - Forma de Administración y Precauciones.

Efectos sobre las actividades que requieren concentración y buen desempeño

Como sucede en todos los casos en que se administran drogas que actúan sobre el SNC, se deberá advertir a los pacientes que se abstengan de operar maquinarias peligrosas o de conducir vehículos hasta estar seguros de que el lorazepán no les produce somnolencia ni mareos.

Abuso y dependencia

El empleo de benzodiazepinas puede llevar a la dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia aumenta cuanto más alta sea la dosis y mayor duración del tratamiento y, aumenta aún más, en pacientes con antecedentes de alcoholismo o abuso de drogas o en pacientes con importantes trastornos de la personalidad. El potencial de dependencia se reduce cuando el lorazepán se administra en dosis adecuadas y por períodos cortos.

En general, las benzodiazepinas deberán prescribirse únicamente por breves períodos (por ejemplo, 2-4 semanas). No se recomienda el empleo prolongado continuo de lorazepán.

Cuando se interrumpen las dosis recomendadas, aún después de una sola semana de tratamiento, pueden presentarse síntomas de abstinencia (por ejemplo, insomnio de rebote). Se deberá evitar la interrupción abrupta del lorazepán y se deberá ir disminuyendo la dosis en forma gradual después de un tratamiento continuo.

La interrupción abrupta del tratamiento puede verse acompañada de síntomas de abstinencia. Los síntomas informados tras la interrupción de las benzodiazepinas incluyen: cefalea, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, inquietud, confusión, irritabilidad, sudoración, fenómeno de rebote, disforia, mareos, irrealidad, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento/hormigueo en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y al contacto físico/perceptivo, movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, diarrea, pérdida del apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones/crisis convulsivas, temblor, cólicos abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, vértigo, hiperreflexia, pérdida transitoria de la memoria e hipertermia. Las convulsiones suelen ser más comunes en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes o que están recibiendo otras drogas que disminuyen el umbral convulsivo, tales como agentes antidepresivos.

Existe evidencia de desarrollo de tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiazepinas.

El lorazepán puede provocar dependencia, especialmente en pacientes con antecedentes de abuso de drogas y/o alcohol.

INTERACCIONES

Las benzodiazepinas, entre ellas el lorazepán, producen efectos depresores aditivos sobre el SNC cuando se las coadministra con otros depresores del SNC tales como el alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, hipnosedantes, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antihistamínicos sedantes, anticonvulsivantes y anestésicos.

El empleo concomitante de clozapina y lorazepán puede producir sedación profunda, salivación excesiva y ataxia.

La administración concomitante de lorazepán y valproato puede aumentar las concentraciones plasmáticas y reducir el clearance del lorazepán. La dosis de lorazepán deberá reducirse a aproximadamente el 50% cuando se coadministre con valproato.

La administración concomitante de lorazepán y probenecid puede derivar en un comienzo más rápido de la acción del lorazepán o prolongar sus efectos debido a una vida media más prolongada y a un menor clearance total. La dosis de lorazepán necesita ser reducida en aproximadamente un 50% cuando se coadministre con probenecid.

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se señalan por categoría de frecuencia según el Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

Muy frecuentes:	$\geq 10\%$
Frecuentes:	$\geq 1\%$ y $< 10\%$
Infrecuentes:	$\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
Raras:	$\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
Muy raras:	$< 0,01\%$

Aparatos y sistemas	Reacción Adversa
---------------------	------------------

Organismo en general

Frecuencia

no determinada: Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoideas, angioedema, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, hiponatremia, hipotermia

Frecuentes: Debilidad muscular, astenia

Aparato cardiovascular

Frecuencia

no determinada: Hipotensión, reducción de la presión arterial

Aparato digestivo

Infrecuentes: Náuseas

Frecuencia no determinada:

Constipación, aumento de la bilirrubina, ictericia, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina

Sistema hemolinfático:

Frecuencia

no determinada: Trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia

Sistema nervioso y sensorial

Frecuencia

no determinada: Los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC dependen de la dosis; la depresión del SNC es más severa con dosis altas. Síntomas extrapiramidales, temblor, vértigo, trastornos visuales (incluso diplopía y visión borrosa), disartria/lenguaje entrecortado, cefalea, convulsiones/ crisis convulsivas;

amnesia, desinhibición, euforia, coma; ideación suicida/intento de suicidio, alteraciones de la atención/concentración, trastornos del equilibrio
Reacciones paradójicas tales como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresión, ira, trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones, amnesia anterógrada.

Muy frecuentes: Sedación, fatiga, somnolencia
Frecuentes: Ataxia, confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión, mareos.
Infrecuentes: Cambios en la libido, impotencia, disminución del orgasmo

Aparato respiratorio

Frecuencia no determinada: Depresión respiratoria, apnea, agudización de la apnea del sueño (el grado de depresión respiratoria con las benzodiazepinas depende de la dosis; la depresión es más severa con altas dosis). Agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva.

Piel y Anexos

Frecuencia no determinada: Reacciones cutáneas alérgicas, alopecia

SOBREDOSIS

En la experiencia post-comercialización, se registraron casos de sobredosis con lorazepán, principalmente en combinación con alcohol y/u otras drogas.

Síntomas

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

Tratamiento

Se recomiendan medidas generales de apoyo y sintomáticas; monitoreo de los signos vitales.

Cuando exista riesgo de aspiración, no se recomienda la inducción de emesis.

El lavado gástrico podrá estar indicado si se realiza inmediatamente después de la ingesta o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede reducir la absorción de la droga.

El lorazepán es escasamente dializable. El glucurónido de lorazepán, metabolito inactivo, puede ser dializable en gran medida.

El antagonista benzodiazepínico flumazenil puede emplearse en pacientes hospitalizados como coadyuvante, no así como sustituto, del tratamiento de la sobredosis por benzodiazepinas. El médico deberá conocer el riesgo de crisis convulsivas asociado con el tratamiento con flumazenil, particularmente en aquellos pacientes que reciben benzodiazepinas por períodos prolongados y en la sobredosis por antidepresivos cíclicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan": (011) 4943-1455

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura menor a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACION

Trapax 1 mg y 2,5 mg se presenta en envases con 30, 50 y 60 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.048

Elaborado por:

Pfizer S.R.L, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires - Argentina.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra B. Maza

Fecha última revisión: Noviembre 2008