



1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Ativan® 1 mg

Ativan® 2 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lorazepam (DCI).

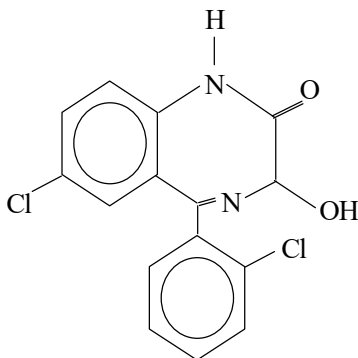
El lorazepam es un polvo blanco a casi blanco, casi inodoro y cristalino.

Prácticamente insoluble en agua, parcialmente soluble en alcohol, ligeramente soluble en cloroformo y parcial o ligeramente soluble en diclorometano.

Nombre químico

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

Estructura



Fórmula molecular

$C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

Peso Molecular

321,2

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tabletas

Cada tableta contiene 1,0 o 2,0 mg de lorazepam.

4. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento a corto plazo de los trastornos de ansiedad, incluyendo:
Alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad
Trastornos de la ansiedad generalizada
Ansiedad en estados psicóticos
Ansiedad asociada con síntomas somáticos
Ansiedad asociada con depresión o síntomas depresivos
Ansiedad reactiva
- Insomnio asociado con ansiedad
- Tratamiento del síndrome de abstinencia al alcohol
- Prevención del “delirium tremens”
- Premedicación quirúrgica
- Ativan® Tabletas se utiliza junto con medicamentos antieméticos estándar para la profilaxis y el tratamiento sintomático de la náusea y el vómito asociado con la quimioterapia para el cáncer

4.2. Posología y método de administración

La dosis y la duración de la terapia deben ser individualizadas. El riesgo de dependencia puede aumentar con la dosis y duración del tratamiento; por lo tanto, se debe prescribir la dosis efectiva más baja, por el menor tiempo posible y se debe reevaluar con frecuencia la necesidad de continuar con el tratamiento (**ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

La discontinuación abrupta o la disminución rápida de la dosis de lorazepam después del uso continuo puede precipitar reacciones por abstinencia que pueden ser potencialmente mortales, y/o fenómenos de rebote; por lo tanto, el medicamento debe ser discontinuado gradualmente (**ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

La prolongación del período de tratamiento no debe tener lugar sin una reevaluación de la necesidad de una terapia continuada.

El rango recomendado de la dosis es de 2 a 6 mg/día, pero la dosis puede variar de 1 a 10 mg/día.

Los aumentos en la dosis de lorazepam deberían ser hechos gradualmente ayudando de esta forma a evitar que se presenten los eventos adversos. La dosis vespertina deber ser incrementada antes que las dosis matutinas.

Manejo a corto plazo de los trastornos de ansiedad

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

Insomnio asociado con ansiedad

La dosis recomendada es de 0,5 a 4 mg/día, a la hora de acostarse.

Síndrome de abstinencia por alcohol

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

Prevención del “delirium tremens”

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

Premedicación quirúrgica

La dosis recomendada es de 2 a 4 mg la noche antes de un procedimiento y/o 1-2 horas antes del procedimiento.

Ativan® Tabletas se utiliza junto con medicamentos antieméticos estándar para la profilaxis y el tratamiento sintomático de la náusea y el vómito asociados con la quimioterapia para el cáncer

La dosis recomendada es de 1 mg a la hora de acostarse la noche antes de la quimioterapia y/o 1 mg administrado 60 minutos antes de la quimioterapia, y repetidos 6 horas o 12 horas después de la quimioterapia si fuera necesario.

Pacientes débiles o ancianos

En pacientes ancianos o débiles la dosis inicial debe reducirse aproximadamente en un 50% y se debe ir ajustando de acuerdo con las necesidades y la tolerancia.

Uso en pacientes con deterioro hepático

La dosis en pacientes con insuficiencia hepática severa debe ser ajustada gradualmente de acuerdo con la respuesta del paciente. Las dosis bajas pueden ser suficientes en estos pacientes (**ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

Uso en pacientes con deterioro renal

No hay recomendaciones específicas en la dosificación (**ver sección 5.2. Propiedades farmacocinéticas**).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las benzodiacepinas o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Ativan® 2 mg: Contiene tartrazina que puede producir reacciones alérgicas tales como urticaria, angioedema, broncoconstricción y/o shock anafiláctico en pacientes con sensibilidad a la tartrazina.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso

El uso de benzodiacepinas, incluyendo el lorazepam puede conducir a una depresión respiratoria potencialmente fatal.

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

El uso de benzodiacepinas, incluyendo lorazepam, puede conducir a una dependencia física y psicológica (**ver sección 4.10. Abuso y dependencia**).

El abuso de medicamentos es un riesgo conocido para las benzodiacepinas, y los pacientes deben ser monitoreados como corresponde cuando reciben lorazepam. Las benzodiacepinas pueden estar sujetas a desviaciones. Ha habido reportes de muertes relacionadas con sobredosis cuando se abusa de las

benzodiazepinas con otros depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, otras benzodiazepinas, alcohol y/o sustancias ilícitas. Estos riesgos deben considerarse al momento de prescribir o dispensar lorazepam. Para reducir estos riesgos, se debe utilizar la dosis efectiva más baja, y se debe informar a los pacientes sobre el almacenamiento y eliminación adecuados del medicamento no usado para prevenir la desviación (por ejemplo, a través de amigos y familiares).

La discontinuación abrupta o la disminución rápida de la dosis de lorazepam tras un uso continuo puede precipitar reacciones por abstinencia los cuales pueden ser potencialmente mortales. Estos pueden ir desde disforia leve e insomnio a un síndrome mayor el cual puede incluir calambres abdominales y musculares, vómito, sudoración, temblor y convulsiones. Los signos y síntomas de la abstinencia aguda, incluidas las reacciones potencialmente mortales, han incluido delirium tremens (delirio tembloroso), depresión, alucinaciones, manía, psicosis, convulsiones y suicidio.

Se han reportado reacciones anafilácticas/anafilactoides graves con el uso de benzodiazepinas. Se han reportado casos de angioedema involucrando la lengua, glotis o laringe en pacientes después de recibir la primera o subsecuente dosis de benzodiazepinas. Algunos pacientes que toman benzodiazepinas han tenido síntomas adicionales tales como disnea, estrechamiento de garganta, o náuseas y vómito. Algunos pacientes han requerido tratamiento médico en el servicio de urgencias. Si el angioedema involucra la lengua, glotis o laringe, la obstrucción de las vías aéreas puede ocurrir y ser fatal. Los pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con una benzodiazepina no deben ser expuestos de nuevo a este medicamento.

El lorazepam debe ser usado con precaución en pacientes con una función respiratoria comprometida (ejemplo: EPOC, el síndrome de apnea durante el sueño).

La depresión preexistente puede emerger o empeorarse durante el uso de benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam. El uso de las benzodiazepinas puede desenmascarar tendencias suicidas en pacientes deprimidos y no deben utilizarse sin una terapia antidepresiva adecuada.

Los pacientes débiles o ancianos pueden ser más susceptibles a los efectos del lorazepam; por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados frecuentemente y se debe ajustar su dosis cuidadosamente de acuerdo con la respuesta del paciente (**ver sección 4.2. Posología y método de administración**).

Se han reportado ocasionalmente reacciones paradójicas durante el uso de benzodiazepinas (**ver sección 4.8. Eventos adversos**). Tales reacciones son más frecuentes en niños y en ancianos. En caso de que esto ocurra, se debe suspender el uso del medicamento.

Uso en pacientes con deterioro hepático

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

4.5. Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Las benzodiazepinas, incluso el lorazepam, producen efectos depresivos aditivos sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo la depresión respiratoria, cuando se coadministran con otros depresores del sistema nervioso central, como opioides, el alcohol y los barbitúricos, antipsicóticos, sedantes/hipnóticos, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antihistamínicos sedantes, anticonvulsivos y anestésicos (**ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales para el uso**).

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

La administración concurrente de lorazepam con valproato puede resultar en concentraciones plasmáticas aumentadas y reducción de la depuración del lorazepam. La dosis de lorazepam debe ser reducida a aproximadamente el 50% cuando se coadministra con valproato.

La administración concurrente de lorazepam con probenecid puede llevar a un inicio más rápido o a un efecto prolongado del lorazepam debido al aumento de la vida media y a la disminución de la depuración total. Se debe reducir la dosis de lorazepam en un 50% aproximadamente cuando es coadministrado con probenecid.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El lorazepam no debe ser usado durante el embarazo.

En varios estudios se ha sugerido un riesgo aumentado de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiacepinas durante el primer trimestre del embarazo. En humanos, las muestras de sangre obtenidas del cordón umbilical indican que se produce la transferencia placentaria de las benzodiacepinas y de sus metabolitos glucuronizados. Se ha informado que los lactantes nacidos de madres que ingieren benzodiacepinas por varias semanas o más antes del parto, han presentado síndrome de abstinencia durante el período postnatal. Se han presentado signos de hipoactividad, hipotonía, hipotermia, apnea, depresión respiratoria, problemas para la alimentación y una respuesta metabólica deteriorada al estrés del frío en los recién nacidos de madres que recibieron benzodiacepinas durante la fase tardía del embarazo o durante el parto.

Se ha detectado lorazepam en la leche materna; por lo tanto, no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia, a menos que el beneficio esperado en la mujer sobrepase el riesgo potencial para el niño.

En neonatos bajo alimentación materna de madres que usan benzodiacepinas ha ocurrido sedación y la incapacidad para succionar. Los niños de madres lactantes deberían ser vigilados para efectos farmacológicos (incluyendo sedación e irritabilidad).

4.7. Efectos en la habilidad para manejar y usar máquinas

Al igual que todos los pacientes que utilizan medicamentos que actúan en el sistema nervioso central, se debe advertir a los pacientes no operar maquinaria peligrosa o vehículos automotores, hasta que se conozca que ellos no presentan mareo o somnolencia por el uso de lorazepam.

4.8. Eventos adversos

RAMs según la Clasificación por Órganos y Sistemas (COS) y categoría de frecuencia (CIOMS), enumeradas en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y COS

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a < 1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis, pancitopenia, trombocitopenia,
Trastornos del sistema inmune				Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos endocrinos				SSIHAD
Trastornos metabólicos y de nutrición				Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión	Cambio en la libido, disminución del orgasmo	Desinhibición, euforia, Ideación/intentos de suicidio, reacciones paradójicas, que incluyen ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresión, ira, alteraciones del sueño /insomnio, excitación sexual, alucinaciones, abuso, dependencia
Trastornos del sistema nervioso [±]	Sedación, somnolencia	Ataxia, mareos		Síntomas extrapiramidales, temblores, disartria/dificultad para hablar, dolor de cabeza, convulsiones/ataques, amnesia, coma, 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				Depresión respiratoria ^β , apnea, empeoramiento de apnea del sueño, empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva
Trastornos gastrointestinales			Náusea	Estreñimiento
Trastornos hepato biliarios				Ictericia
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo				Angioedema, reacciones alérgicas cutáneas, alopecia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Debilidad muscular		
Trastornos reproductivos y las mamas			Impotencia	
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Fatiga	Astenia		síndrome de abstinencia., hipotermia,

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Común ≥1/10	Común ≥1/100 a < 1/10	Poco Común ≥1/1000 a <1/100	Frecuencia desconocida (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles)
Investigaciones				Aumento en la bilirrubina, aumento en transaminasa hepática, aumento en fosfatasa alcalina

± Los efectos de las benzodiacepinas sobre el SNC dependen de la dosis, la depresión más severa del SNC ocurre con dosis altas.

β El grado de depresión respiratoria con benzodiacepinas depende de la dosis, la depresión más severa ocurre con dosis altas.

4.9. Sobredosis

En la experiencia postmercado, ha ocurrido sobredosis de lorazepam primordialmente en combinación con alcohol y/o otras drogas.

Síntomas

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

Tratamiento

Se recomienda tomar medidas de soporte general y sintomático; se deben monitorear los signos vitales.

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

El lavado gástrico puede ser indicado si se realiza poco después de la ingestión o en los pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado también puede limitar la absorción del fármaco.

El lorazepam es pobremente dializable. El glucorónido del lorazepam, su metabolito inactivo, puede ser altamente dializable.

El antagonista de las benzodiacepinas, el flumazenil, puede ser utilizado en pacientes hospitalizados como una ayuda para, no como un sustituto, el apropiado manejo de la sobredosis por benzodiacepinas. El médico debe estar consciente del riesgo de convulsiones asociado al tratamiento con flumazenil, particularmente en pacientes que usan benzodiacepinas a largo plazo y en la sobredosis con antidepresivos cíclicos.

4.10. Abuso y dependencia

El uso de las benzodiacepinas puede conducir a una dependencia física y psicológica. El riesgo de dependencia se aumenta con las dosis más altas y con el uso a largo plazo, así como en pacientes con antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas o en pacientes con trastornos significativos de la personalidad. La dependencia potencial se reduce cuando lorazepam se utiliza en dosis apropiadas en un tratamiento a corto plazo.

En general, las benzodiacepinas únicamente deben ser prescritas para periodos cortos de tiempo (de 2-4 semanas). No se recomienda el uso continuo a largo plazo de lorazepam.

La suspensión abrupta del tratamiento puede ocasionar síntomas de abstinencia (por ejemplo, el insomnio por rebote) inclusive con dosis recomendadas por periodos cortos de tiempo como de una semana de terapia. Se debe evitar la discontinuación abrupta de lorazepam y se debe programar una disminución gradual de la dosis después de una terapia de largo plazo.

La terminación abrupta del tratamiento puede estar acompañada de los síntomas de abstinencia. Los síntomas reportados cuando se discontinúan las benzodiacepinas incluyen: dolor de cabeza, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, desasosiego, confusión, irritabilidad, sudoración, fenómeno de rebote, disforia, mareo, desrealización, despersonalización, hiperacusia, adormecimiento/hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, al ruido y a los cambios físicos de contacto/percepción, movimientos involuntarios, náusea, vómito, diarrea, pérdida del apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones, temblor, cólicos abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataques de pánico, vértigo, hiperreflexia, pérdida momentánea de la memoria e hipertermia. Las convulsiones pueden ser más comunes en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes o aquellos que reciben medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo como los antidepresivos.

Existe evidencia de que se puede desarrollar tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiacepinas.

Se puede presentar abuso potencial del lorazepam, especialmente en pacientes con historia de abuso de alcohol y/o drogas.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Clase farmacológica y terapéutica

Benzodiacepina.

Ansiolítico.

Código ATC: NO5BA06

El lorazepam es una benzodiacepina que interactúa con el complejo receptor del ácido γ -aminobutírico (GABA)-benzodiacepina y aumenta la capacidad de enlace del GABA.

Farmacodinámica, eficacia clínica

Las consecuencias farmacodinámicas de las acciones agonistas de las benzodiacepinas incluyen efectos contra la ansiedad, sedación y reducción de la actividad convulsiva.

La intensidad de la acción está directamente relacionada con el grado de ocupación del receptor de las benzodiacepinas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta es mayor del 90% siguiendo a la administración oral en sujetos sanos.

Las concentraciones plasmáticas pico se presentan en aproximadamente dos horas luego de la administración oral en sujetos sanos.

Distribución

El volumen de distribución es aproximadamente 1.3 L/kg. El lorazepam no enlazado penetra la barrera hematoencefálica libremente por difusión pasiva. El lorazepam se enlaza aproximadamente en un 92% a las proteínas plasmáticas humanas a una concentración de lorazepam de 160 ng/mL.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Después de administrar una dosis oral simple de 2 mg de ¹⁴C-lorazepam a 8 sujetos sanos, aproximadamente 88% de la dosis administrada fue recuperada en orina y el 7% fue recuperada en las heces. Aproximadamente 74% del glucurónido de lorazepam fue recuperado en la orina.

Pacientes ancianos

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

Insuficiencia Renal

Se ha informado en los estudios de farmacocinética de dosis única en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, que iban del deterioro leve hasta la falla renal, que no se presentan cambios significativos en la absorción, depuración o excreción de lorazepam. La hemodiálisis no tiene ningún efecto significativo sobre la farmacocinética del lorazepam intacto, pero removió sustancialmente el glucurónido inactivo del plasma.

Insuficiencia Hepática

No se informó de cambios en la depuración de lorazepam en pacientes con un deterioro hepático leve o moderado (ejemplo: hepatitis, cirrosis alcohólica).

Relación de la concentración y el 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 seis meses.

5.3. Información de seguridad preclínica

El glucurónido de lorazepam, el mayor metabolito de lorazepam, no tiene actividad demostrable sobre el sistema nervioso central de los animales.

Carcinogenicidad

En un estudio experimental durante 18 meses con lorazepam oral en ratas y ratones, no existió evidencia que se haya presentado un potencial carcinogénico.

Mutagenicidad

Un estudio de la actividad mutagénica de lorazepam experimental en *Drosophila melanogaster*, indicó que este agente era inactivo desde el punto de vista de mutación.

Deterioro de la Fertilidad

En un estudio de preimplantación llevado a cabo ratas utilizando lorazepam oral a una dosis de 20 mg/kg, no se evidenció deterioro de 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.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de Excipientes

Celulosa microcristalina, Polacrilina potásica NF, Estearato de magnesio NF, Lactosa en polvo NF hidratada, Colorante amarillo FD&C N°5 (para Ativan® 2mg).

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Presentaciones Comerciales: Caja x 1 blíster x 30 tabletas + Inserto

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones

Ninguna

Fabricado por: Laboratorios Pfizer Ltda., Itapevi, Sao Paulo, Brasil.

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda., Quito – Ecuador.

LLD_Ecu_CDSv7.0_21Jun2022_v1