

LORAZEPAM VANNIER®

VENTA
BAJO
RECETA
ARCHIVADA

LORAZEPAM 1 - 2 y 2,5 MG • COMPRIMIDOS
LORAZEPAM 1 y 2 MG • COMPRIMIDOS SUBLINGUALES
LORAZEPAM 4 MG/ML • INYECTABLE

REACCIONES ADVERSAS

causa de la incapacidad para biotransformar las benzodiazepinas en metabolitos inactivos.

Geriatría: los ancianos generalmente son más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC (ver Posología - Modo de Administración).

Alteración de los valores de laboratorio: las benzodiazepinas pueden disminuir la captación tiroidea de yodo 123 y 131.

Sistema nervioso: somnolencia o aturdimiento, efectos extrapiramidales distónicos, alteraciones de la memoria, reacciones paradójales, convulsiones, depresión mental, euforia, dolor de cabeza, temblor, delirio, irritabilidad, nerviosismo, trastornos de los reflejos, parestesias, ataxia (especialmente en ancianos o pacientes debilitados), vértigo, habla confusa.

Aparato cardiovascular: hipotensión; bradicardia o paro cardíaco especialmente en pacientes geriátricos, severamente enfermos, condición cardiovascular inestable o si la administración intravenosa es demasiado rápida; flebitis o trombosis venosa en el sitio de la inyección; taquicardia; palpitaciones.

Aparato respiratorio: apnea, especialmente en pacientes con una reserva pulmonar limitada. Aumento de la secreción bronquial.

Aparato muscular: debilidad muscular y espasmos musculares, especialmente si se utiliza conjuntamente con narcóticos, barbitúricos o alcohol. La inyección intramuscular puede producir dolor en el sitio de la inyección, quemazón o enrojecimiento del área.

Aparato circulatorio: discrasias sanguíneas, agranulocitosis, anemia o leucopenia, neutropenia, trombocitopenia.

Aparato digestivo: alteraciones hepáticas, calambres o dolor abdominal, constipación, diarrea, sequedad bucal, sed, aumento de la secreción bucal, náuseas o vómitos.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosificación de benzodiazepinas se manifiesta habitualmente por grados variables de depresión del SNC que van desde somnolencia a coma. En los casos leves los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo. En los casos más serios y especialmente cuando se han ingerido otras drogas o alcohol, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, estado hipnótico, coma grado I a III, y muy raramente muerte. Deben emplearse medidas generales de soporte junto con lavado gástrico inmediato. Deben administrarse líquidos intravenosos y mantenerse una ventilación adecuada. Si se produce hipotensión pueden usarse vasopresores. La diálisis es de valor limitado.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCAÑO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ
(011) 4962-6666/7247
HOSPITAL A. POSADAS
(011) 4654-6648 y 4658-7777

PRESENTACION

LORAZEPAM VANNIER 1, 2 y 2,5 Comprimidos y LORAZEPAM VANNIER 1 y 2 Comprimidos sublinguales: envases conteniendo 20, 50, 100, 500 y 1000 comprimidos; los tres últimos para uso hospitalario. LORAZEPAM VANNIER Inyectable: envases conteniendo 1, 10, 50, 100, 500 y 1000 ampollas de 1 ml; los 5 últimos para uso hospitalario.

CONSERVACION

Comprimidos y comprimidos sublinguales: entre 15 °C y 30 °C.
Inyectable: entre 2 °C y 8 °C.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE
BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

Psicotrópico Lista IV

Este medicamento puede producir dependencia y somnolencia.
Evitar el consumo de bebidas alcohólicas.

Directora Técnica: María Florencia Pérez - Farmacéutica

Elaborado por:

Vannier®

Laboratorio VANNIER S.A.
Laboratorio de Especialidades Medicinales
Tels.: (011) 4303-4365/4366/4114 5031-1000/1001

LORAZEPAM 2.5 y Sublingual elaborado en:
Benito Quinquela Martín 2228 (C1296ADT), CABA

LORAZEPAM Inyectable elaborado en:
Calle 606, Dr. Silvio Dessy 351, Florencio Varela, Bs. As.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.200
Rev. 11/97
IPR06011

visualpoint.com.ar

0520a

COMPOSICION

Cada comprimido contiene:

Lorazepam.....	1,00.....2,00.....2,50 mg
Cellulose 80.....	93,57.....92,57.....120,44 mg
Lauril sulfato de sodio.....	1,31.....1,31.....1,71 mg
Almidón glicolato de sodio.....	3,00.....3,00.....3,90 mg
Estearato de magnesio.....	1,00.....1,00.....1,30 mg
Amarillo ocazo L.A. (30-40%).....	0,12.....0,12.....0,15 mg
Amarillo de quinolina L.A. (20-30%).....	0,12.....0,12.....0,15 mg

Cada comprimido sublingual contiene:

Lorazepam.....	1,000.....2,000 mg
Cellulose 80.....	93,540.....90,910 mg
Lauril sulfato de sodio.....	1,310.....1,710 mg
Almidón glicolato de sodio.....	3,000.....3,900 mg
Estearato de magnesio.....	1,000.....1,300 mg
Indigo carmín L.A. (10-20%).....	0,500.....0,325 mg
Amarillo de tartrazina L.A. (30-40%).....	0,250.....0,650 mg

Cada ml de inyectable contiene:

Lorazepam.....	4,00 mg
Propilglicol.....	0,80 ml
Polietilenglicol 400.....	0,18 ml
Alcohol bencilico.....	0,02 ml

ACCION TERAPEUTICA

Ansiolítico.

INDICACIONES

Comprimidos: indicados para el tratamiento de los desórdenes de la ansiedad y para el alivio a corto plazo de los síntomas de la ansiedad o ansiedad asociada con síntomas depresivos. La ansiedad o la tensión asociadas con el estrés de la vida diaria usualmente no requieren tratamiento con un ansiolítico. La efectividad del Lorazepam en el uso prolongado, o sea por más de 4 meses, no ha sido evaluada en estudios clínicos sistemáticos. El médico deberá evaluar periódicamente la utilidad de la droga para cada caso.

Inyectable: indicado en pacientes adultos como medicación preanestésica produciendo sedación, alivio de la ansiedad y una menor capacidad para recordar los hechos relacionados con el día de la cirugía. También se usa como adyuvante antes de procedimientos endoscópicos.

ACCION FARMACOLOGICA

Las benzodiazepinas actúan como depresoras del SNC produciendo desde sedación leve a hipnosis o coma dependiendo de la dosis. No se han establecido completamente los lugares y mecanismos de acción precisos. Se cree que las benzodiazepinas aumentan o facilitan la acción inhibitoria neurotransmisora del GABA, que es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios del cerebro y que media tanto la inhibición pre como la postsináptica en todas las regiones del SNC, luego de la interacción entrinal de la benzodiazepina y un receptor específico de la membrana neuronal. Las benzodiazepinas actúan como agonistas en los receptores benzodiazepínicos, de los que se demostró que forman un componente de una unidad supramolecular funcional conocida como complejo benzodiazepina - receptor GABA - ionóforo cloruro. El complejo receptor funciona principalmente activando los canales de cloruro. La activación de los receptores GABA produce la apertura de los canales de cloruro permitiendo el flujo de éstos a través de la membrana neuronal. Habitualmente, esto produce la hiperpolarización de la neurona postsináptica que inhibe la activación de aquella neurona. Esta inhibición se traduce en una disminución de la excitabilidad neuronal atenuando por lo tanto los transmisores excitatorios despolarizantes subsiguientes. Las benzodiazepinas aumentan la frecuencia de apertura de los canales de cloruro, probablemente aumentando la unión del GABA a su receptor o facilitando la unión de los receptores GABA a los canales de ion cloruro. Las benzodiazepinas también parecen actuar en receptores independientes del GABA. Se cree que estimulan a los receptores GABA en el sistema de activación reticular ascendente. Como el GABA es inhibitorio, la estimulación de los receptores aumenta la inhibición o el bloqueo tanto cortical como límbico posterior a la estimulación de la formación reticular del tallo cerebral. El mecanismo de acción como amnésico no se ha determinado, pero como ocurre con todos los medicamentos hiposedantes, a dosis preanestésicas afectan la memoria reciente e interfieren con el establecimiento de la memoria, produciendo amnesia anterógrada para los hechos que se producen a concentraciones terapéuticas de la benzodiazepina. El mecanismo anticonvulsivante se debe al menos parcialmente a un aumento de la inhibición presináptica. Suprime la generalización de la actividad convulsiva producida por el foco epileptogénico en la corteza, tálamo y estructuras límbicas pero no anula la descarga anormal del foco. El mecanismo de acción exacto de las benzodiazepinas como coadyuvantes de la relajación de los músculos esqueléticos no ha sido completamente establecido, pero parece que producen dicho efecto principalmente por inhibición de los caminos aferentes polisinápticos medulares; no obstante los caminos aferentes mono sinápticos también pueden estar inhibidos. Además, pueden deprimir directamente la función muscular y nerviosa motora.

FARMACOCINETICA

El Lorazepam es una benzodiazepina de vida media corta a intermedia. Absorción: luego de la administración oral, las benzodiazepinas son bien absorbidas en el TGI, usualmente entre 1 y 2 horas. La absorción del Lorazepam administrado por vía intramuscular es rápida y completa.
Unión a proteínas: alta (85 %).
Biotransformación: se metaboliza en hígado por conjugación directa con el ácido glucurónico.

POSLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION

Acumulación: durante la dosificación repetida la acumulación es mínima y la concentración plasmática de equilibrio se alcanza a los pocos días de iniciado el tratamiento (2 a 3 días); una vez finalizado el mismo la concentración en sangre se hace subclínica en 24 horas y en 4 días o menos se hace indetectable.

Concentración plasmática pico: se alcanza de 1 a 6 horas con dosis orales y 1 a 1,5 horas con la administración intramuscular.

Establecimiento de la acción: después de una dosis oral única el establecimiento de la acción depende de la absorción; después de dosis múltiples los efectos dependen parcialmente de la velocidad y extensión de la acumulación de la droga lo que se relaciona con la vida media de eliminación y el clearance. El efecto amnésico pico se logra en 2 horas con la administración intramuscular y en 15 a 20 minutos con la inyección intravenosa.

Vida media: 10 a 20 horas.

Duración de la acción: después de una dosis oral única la duración de la acción depende de la velocidad y extensión de la distribución de la droga así como de la velocidad de eliminación una vez que se ha completado su distribución. La eliminación es rápida luego de interrumpir el tratamiento y se realiza por vía renal. La duración de los efectos clínicos de las benzodiazepinas no siempre es predecible a partir de la vida media de eliminación.

El tratamiento debe ser lo más corto posible. No debe utilizarse en pacientes menores de 18 años. En caso de utilizarse en pacientes con enfermedades hepática o renal leves a moderadas, debe utilizarse la mínima dosis efectiva ya que puede estar prolongado el efecto de la droga. La dosis inicial puede incrementarse gradualmente según necesidad y tolerancia.

Supresión del tratamiento: después de un tratamiento prolongado debe evitarse su interrupción abrupta y debe seguirse un esquema de disminución gradual de la dosis.

Dosificación:

• **Comprimidos: Adultos:** *Ansiofítico:* 1 - 3 mg, 2 ó 3 veces por día. Para los pacientes debilitados la dosis oral inicial es de 0,5 - 2 mg por día en dosis divididas.

Geriatría: *Ansiofítico o sedante hipnótico:* inicialmente 0,5 - 2 mg por día, en dosis divididas.

• **Comprimidos sublinguales: Adultos:** *Ansiofítico:* 1 - 3 mg, 2 ó 3 veces por día. Para pacientes debilitados la dosis oral inicial es de 0,5 - 2 mg por día en dosis divididas.

Geriatría: *Ansiofítico o sedante hipnótico:* inicialmente 0,5 - 2 mg por día, en dosis divididas

Modo de administración: disolver los comprimidos bajo la lengua. No tragar durante por lo menos 2 minutos para alcanzar el tiempo suficiente para la absorción.

DOSIS MAXIMA POR VIA ORAL: 10 mg por día.

• **Inyectable:** Inmediatamente antes de su uso intravenoso, el Lorazepam debe diluirse con una cantidad igual de un diluyente compatible como agua para inyectable, solución inyectable de cloruro de sodio 0,9 % o dextrosa 5 %. Luego de su dilución puede ser inyectado directamente en la vena o por perfusión endovenosa. La inyección endovenosa debe hacerse lentamente (no debe excederse de 2 mg/ minuto) y con aspiración repetida. La administración endovenosa demasiado rápida puede producir apnea, hipotensión, bradicardia, paro cardíaco o respiratorio. Debe evitarse la inyección intraarterial y la extravasación perivascular porque puede producir arterioespasmo que lleva a gangrena. Cuando se va a administrar una benzodiazepina por vía endovenosa debe estar disponible el equipo necesario para mantener una ventilación adecuada. Cuando se administra por vía intramuscular (sin diluir) la inyección deberá hacerse profundamente en la masa muscular.

Adultos: *Ansiofítico, sedante-hipnótico, amnésico:* administrar por vía intramuscular 0,05 mg/ Kg de peso corporal hasta un máximo de 4 mg. Debe administrarse por lo menos 2 horas antes de la cirugía. Por vía intravenosa administrar inicialmente 0,04 mg/ Kg de peso corporal hasta una dosis máxima de 2 mg. Para un efecto amnésico mayor puede administrarse una dosis de hasta 0,05 mg/ Kg de peso corporal hasta una dosis máxima de 4 mg. Debe administrarse 15 - 20 minutos antes de la cirugía.

Pediatría: *Ansiofítico, sedante-hipnótico, amnésico:* no utilizar en menores de 18 años.

NOTA: después de la administración parenteral de benzodiazepinas, los pacientes deben mantenerse bajo observación por un período de 3 a 8 horas o más, observando la respuesta clínica del paciente y la velocidad de recuperación.

Las drogas para uso parenteral deben ser inspeccionadas visualmente en cuanto a material particulado y coloración, previo a la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. No utilizar si la solución esta coloreada o contiene un precipitado.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a esta droga, otra benzodiazepina o a cualquier componente de la formulación y en pacientes con glaucoma agudo de ángulo estrecho. Además, está contraindicado en caso de: embarazo, concomitantemente con IMAOs, EPOC, farmacodependencia, hiperquinesia, hipotonía muscular, insuficiencia respiratoria, intoxicación alcohólica aguda, lactancia, miastenia gravis y shock.

El uso de Lorazepam inyectable por vía intraarterial está contraindicado porque, como ocurre con otras benzodiazepinas inyectables, puede producir arterioesposmos que producen gangrena, que pueden requerir amputación.

ADVERTENCIAS

No se recomienda el uso de esta droga en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Los pacientes de más de 50 años pueden tener una sedación más profunda y prolongada con Lorazepam intravenoso. El Lorazepam inyectable es físicamente incompatible con buprenorfina inyectable.

Lorazepam no debe ser usado en pacientes en coma, shock o intoxicación alcohólica aguda.

Como con todas las drogas depresoras del sistema nervioso central deben observarse precauciones en pacientes a los que se les administra lorazepam inyectable, puesto que una ambulancia prematura puede producir daños por caídas.

Dependencia física y psicológica: luego de la interrupción abrupta del tratamiento con Lorazepam se han producido síntomas de abstinencia similares a los producidos por barbitúricos y alcohol (convulsiones, temblor, calambres abdominales y musculares, vómitos y sudoración). Los síntomas más severos se producen habitualmente en los pacientes que recibieron dosis excesivas durante un período de tiempo prolongado. Después de una interrupción abrupta de las benzodiazepinas tomadas continuamente a dosis terapéuticas durante varios meses, generalmente se producen síntomas de abstinencia más leves (disforia e insomnio). Por lo tanto, después de un tratamiento prolongado debe evitarse una interrupción brusca y debe seguirse un esquema de dosificación de disminución gradual. Los individuos proclives a adicciones (como los drogadictos y los alcohólicos) deben estar bajo vigilancia debido a la predisposición de éstos a la habituación y dependencia.

Los pacientes que están recibiendo Lorazepam deben realizar con precaución tareas peligrosas o actividades que requieran un alerta mental total como la operación de máquinas o conducir vehículos a motor. Por la misma razón deben ser advertidos sobre la ingestión simultánea con alcohol y otros depresores del SNC.

PRECAUCIONES

Sensibilidad cruzada: los pacientes sensibles a una benzodiazepina pueden ser sensibles a cualquiera de las otras.

Interacciones medicamentosas: cualquier otra medicación que produzca adicción, especialmente depresores del SNC con habituación potencial, puede aumentar el riesgo de formación de hábito. El uso simultáneo de alcohol y otros medicamentos que produzcan depresión del SNC potencian dichos efectos depresores. No se debe ingerir alcohol durante el tratamiento con benzodiazepinas. El uso simultáneo con carbamazepina puede aumentar su metabolismo produciendo una disminución en la concentración sérica y en la vida media de eliminación de las benzodiazepinas por la inducción de la actividad enzimática microsomal hepática.

El uso simultáneo con **clozapina** y **levodopa** puede, en algunos casos, producir colapso acompañado a veces de depresión o paro respiratorio.

Otros depresores del SNC, derivados morfínicos (analgésicos y antitusivos), barbitúricos, ciertos antidepressivos - sedantes, otras benzodiazepinas, antihistamínicos H1, depresores, neurolépticos, clonidina y drogas relacionadas, cuando se usan conjuntamente con benzodiazepinas aumentan la depresión central.

El **disipride** produce un aumento transitorio del efecto sedante de las benzodiazepinas por aumento de su velocidad de absorción.

Los **IMAOs**, interfieren con la biotransformación de las benzodiazepinas. La premedicación con Lorazepam puede disminuir la dosis de un derivado del **fantanoil** requerido para inducción de la anestesia y disminuir el tiempo requerido para la pérdida de la conciencia.

El uso conjunto con **probencid** puede alterar la conjugación glucurónica del Lorazepam produciendo un aumento de sus efectos y posiblemente una sedación excesiva.

El uso concurrente de **zidovudina** con benzodiazepinas puede, en teoría, inhibir competitivamente la glucuronidación hepática y disminuir el clearance de zidovudina con un aumento potencial de su toxicidad.

Carcinogénesis, tumorigénesis: en un estudio de 18 meses en ratas, el Lorazepam no demostró evidencia de potencial carcinogénico.

Mutagenicidad: no se realizaron estudios sobre el potencial mutagénico del Lorazepam.

Embarazo: los estudios de reproducción en animales se realizaron en ratón, ratas y dos cepas de conejos. En conejos tratados con la droga se vieron anomalías ocasionales (reducción de tarso, tibia, metatarso, extremidades mal rotadas, gastroesquesis, cráneo malformado y microoftalmia) sin relación con la dosis. Aunque todas estas anomalías no se presentaron en el grupo control, se ha informado que se producen fortuitamente en controles históricos. A dosis de 40 mg/ Kg o más, hubo evidencias de resorción fetal y un aumento en las pérdidas fetales en conejos, que no se observaron a dosis menores. Se desconoce el significado clínico de estos hallazgos. No obstante, varios estudios han sugerido un mayor riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de tranquilizantes menores (clordiazepóxido, diazepam y meprobamato) durante el primer trimestre del embarazo. Como el uso de estas drogas raramente se asocia a una urgencia, casi siempre debería evitarse el uso de Lorazepam durante este período. Debe considerarse la posibilidad que una mujer pueda estar embarazada en el momento en que se instituya el tratamiento. Debe advertirse a las pacientes que si se embarazan deberían consultar con su médico con respecto a la conveniencia de interrumpir la administración de la droga y el médico evaluará la relación riesgo/ beneficio. En los humanos los niveles sanguíneos obtenidos del cordón umbilical muestran la transferencia placentaria de Lorazepam y lorazepam glucuronido.

Lactancia: no se sabe si el Lorazepam se excreta con la leche materna como otras benzodiazepinas. Consultar con su médico con respecto a la conveniencia de interrumpir la administración de la droga y el médico evaluará la relación riesgo/ beneficio.

Pediatría: los niños, especialmente los más pequeños son generalmente más sensibles a los efectos de las benzodiazepinas. En el neonato puede producirse una depresión central prolongada a