



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-0000-009537-17-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009537-17-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada: TRAPAX / LORAZEPAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES – LORAZEPAM 1 mg, autorizados por el Certificado N° 37.522.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL

DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-01768062-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: TRAPAX / LORAZEPAM, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS SUBLINGUALES – LORAZEPAM 1 mg, propiedad de la firma PFIZER

S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.522, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-009537-17-9

mb

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.07.31 00:36:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.31 00:36:17 -03:00



ORIGINAL

Trapax
lorazepam
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA LISTA IV
Comprimidos sublinguales

INDUSTRIA ARGENTINA

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

FORMULA

Cada comprimido sublingual de 1 mg contiene: Lorazepam 1,0 mg.
Lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA

Ansiolítico.

INDICACIONES

- Tratamiento de los trastornos de ansiedad o alivio, a corto plazo, de los síntomas de ansiedad o ansiedad asociada con los síntomas depresivos

Trapax solo está indicado si el trastorno no respondió a un tratamiento no farmacológico, y si el trastorno es grave, incapacitante o insoportable para el paciente. La ansiedad o la tensión relacionada con el estrés diario por lo general no necesitan ningún tratamiento con un agente ansiolítico.

- Tratamiento de la ansiedad en estados psicóticos y depresión severa, si es necesaria una terapia complementaria.

ACCION FARMACOLOGICA

El lorazepam es una benzodiazepina que interactúa con el complejo de receptores benzodiazepínicos-ácido gamma-aminobutírico (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

Administrado por vía sublingual, el lorazepam se absorbe rápida y casi completamente.

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 lorazepam libre atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. En concentraciones de 160 ng/ml,





ORIGINAL

el lorazepam se une a las proteínas plasmáticas humanas en una proporción de aproximadamente el 92%.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Después de una dosis oral única de 2 mg de lorazepam 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 lorazepam 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 lorazepam. La hemodiálisis no ejerció efectos significativos sobre la farmacocinética del lorazepam intacto, pero extrajo gran parte del glucurónido inactivo del plasma.

Disfunción hepática

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

Relación concentración-efecto

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

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

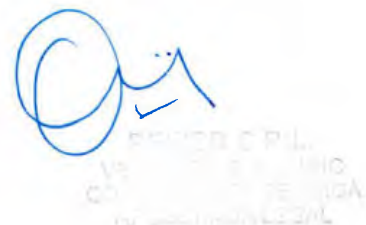
POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Los comprimidos sublinguales de lorazepam colocados debajo de la lengua se disuelven en aproximadamente 20 segundos. El paciente no deberá deglutir durante por lo menos 2 minutos para permitir su absorción.

Se deberá individualizar la posología y la duración del tratamiento, debiendo prescribirse la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible.

No se deberá extender el período de tratamiento sin reevaluar primero la necesidad de continuar con la terapéutica. El tratamiento no debe durar más de 2 a 3 meses. La terapia debe reducirse gradualmente para evitar el riesgo de abstinencia y de rebote.

La dosis media diaria para el tratamiento de la ansiedad es de 2 a 3 mg/día, pero la dosis diaria podrá variar entre 1 y 10 mg/día. La dosis más alta deberá comenzar por la dosis nocturna.



ORIGINAL

Pacientes geriátricos y debilitados

En pacientes geriátricos y debilitados, se recomienda una dosis inicial de 1 a 2 mg/día, dividida en varias dosis. La posología puede ser ajustada según necesidad y tolerancia (ver Precauciones).

Empleo en pacientes con deterioro hepático o renal

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

Empleo en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica

Los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica requieren una dosis más baja o una administración menos frecuente. Estos pacientes deben ser monitoreados con precisión y la dosis debe ajustarse cuidadosamente de acuerdo con las respuestas del paciente.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

- El empleo de benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam, puede derivar en depresión respiratoria potencialmente fatal y en dependencia física y psicológica (véase Abuso y Dependencia).
- El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en una profunda sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Limitar las dosis y duración del tratamiento, al mínimo requerido.
- 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 lorazepam deberá emplearse con precaución en pacientes con compromiso respiratorio (por ejemplo, EPOC, síndrome de apnea del sueño).
- Durante el tratamiento con benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam, 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 lorazepam; por lo tanto, se deberá controlar a estos pacientes con frecuencia y ajustar sus regímenes posológicos individualmente según la respuesta del paciente (véase *Posología y Forma de Administración*).

ORIGINAL

- En ocasiones se han registrado reacciones paradójicas durante el tratamiento con benzodiazepinas (véase *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 lorazepam puede empeorar la encefalopatía hepática; por lo tanto, el lorazepam deberá emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa y/o encefalopatía.

Carcinogénesis

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

Mutagénesis

Un estudio de la actividad mutagénica del lorazepam 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 lorazepam no reveló evidencia de daño a la fertilidad.

Embarazo

El lorazepam 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 lorazepam 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

Véase *Posología - Forma de Administración y Precauciones*.

Efectos sobre las actividades que requieren concentración y buen desempeño



ORIGINAL

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 lorazepam 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 más prolongado el período de 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 lorazepam 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 lorazepam.

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 lorazepam y se deberá ir disminuyendo la dosis en forma gradual después de un tratamiento de cierta extensión.

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

INTERACCIONES

Las benzodiazepinas, entre ellas el lorazepam, producen efectos depresores aditivos sobre el sistema nervioso central (SNC), incluyendo depresión respiratoria cuando se las coadministra con otros depresores del SNC tales como los opioides, el alcohol, barbitúricos, antipsicóticos, hipnosedantes, ansiolíticos, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antihistamínicos sedantes, anticonvulsivantes y anestésicos (ver *Advertencias*).

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

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

La administración concomitante de lorazepam y probenecid puede derivar en un comienzo más rápido de la acción del lorazepam o prolongar sus efectos debido a una vida media más prolongada y a un menor clearance total. La dosis de lorazepam 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 lorazepam.

REACCIONES ADVERSAS

PIRELLA G. S. R. L.
VIA S. P. SIMONIC
C/O. CLINICA PERA TECNICA
MILANO - ITALIA

ORIGINAL

Tabla de Reacciones Adversas

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas |
|--|---|
| Desórdenes del Sistema hemolinfático | Trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia |
| Desórdenes del Sistema inmune | Reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoideas, |
| Desórdenes endócrinos | Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética |
| Desórdenes del metabolismo y la nutrición | Hiponatremia |
| Desórdenes psiquiátricos | Ideación suicida/intento de suicidio, euforia, reacciones paradójicas tales como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresión, ira, trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones, amnesia anterógrada, desinhibición, confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión, cambios en la libido, disminución del orgasmo |
| Desórdenes del Sistema Nervioso y Sensorial [±] | Coma, convulsiones/crisis convulsivas, sedación, somnolencia, ataxia, mareos, síntomas extrapiramidales, temblor, disartria/lenguaje entrecortado, cefalea, amnesia, alteraciones de la atención/concentración, trastornos del equilibrio |
| Desórdenes visuales | Trastornos visuales (incluso diplopía y visión borrosa) |
| Desórdenes del oído y el laberinto | Vértigo |
| Desórdenes del aparato cardiovascular | Hipotensión, reducción de la presión arterial |
| Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino | Apnea, depresión respiratoria ^B , agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva, agudización de la apnea del sueño |
| Desórdenes gastrointestinales | Nauseas, constipación |
| Desórdenes hepato biliares | Ictericia |
| Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo | Angioedema, reacciones cutáneas alérgicas, alopecia |
| Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Debilidad muscular |
| Desórdenes del Sistema reproductivo y de las mamas | Impotencia |
| Desórdenes generales y del sitio de administración | Hipotermia, fatiga, astenia |
| Investigaciones | Aumento de la bilirrubina, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina |

± Los efectos de las benzodiazepinas sobre el SNC dependen de la dosis; la depresión del SNC es más severa con dosis altas.

B El grado de depresión respiratoria con las benzodiazepinas depende de la dosis; la depresión es más severa con dosis altas.

SOBREDOSIS



ORIGINAL

En la experiencia post-comercialización, se registraron casos de sobredosis con lorazepam, 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 lorazepam es escasamente dializable. El glucurónido de lorazepam, 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 se presenta en envases con 30 comprimidos sublinguales.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 37.522

Elaborado por:

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 27/Mar/2019





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: 9537-17-9 PROSPECTO prod TRAPAX.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 08:59:27 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.01.09 08:59:28 -03:00