Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 0802

BUENOS AIRES, 01 FEB 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-022989-06-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GP PHARM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LORAZEPAM GP PHARM y nombre/s genérico/s LORAZEPAM, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1 , por GP PHARM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control

correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-022989-06-5

DISPOSICIÓN Nº: 0802

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 0802

Nombre comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Nombre/s genérico/s: LORAZEPAM.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRAL. GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID 1383/85 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (SOL. INYECTABLE: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO); CHIVILCOY 304 Y BOGOTÁ 3921/25 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (SOL. INYECTABLE: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO); GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (COMPRIMIDOS: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO), SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO PROV. BUENOS AIRES (COMPRIMIDOS: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO), VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (COMPRIMIDOS: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Clasificación ATC: N05BA06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD O PARA EL ALIVIO A CORTO PLAZO DE SINTOMAS DE ANSIEDAD O ANSIEDAD ASOCIADA A SINTOMAS DEPRESIVOS.

Concentración/es: 1.0 MG de LORAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LORAZEPAM 1.0 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 42.0 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 MG, TALCO 1.4 MG, CROSCARMELOSA SODICA 7.0 MG, LACTOSA CD 87.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/ PVC AMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Clasificación ATC: N05BA06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD O PARA EL ALIVIO A CORTO PLAZO DE SINTOMAS DE ANSIEDAD O ANSIEDAD ASOCIADA A SINTOMAS DEPRESIVOS.

Concentración/es: 2.5 MG de LORAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LORAZEPAM 2.5 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 105.0 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 MG, TALCO 3.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 17.5 MG, LACTOSA CD 218.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/ PVC AMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

0802

Nombre Comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Clasificación ATC: N05BA06.

Indicación/es autorizada/s: ESTADO EPILÉPTICO. PREMEDICACION ANESTESICA.

Concentración/es: 4.0 MG/ML de LORAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LORAZEPAM 4.0 MG/ML.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 0.02 MG/ML, POLIETILENGLICOL 400 0.18 MG/ML, PROPILENGLICOL C.S.P. 1.00 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR/ENDOVENOSO

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (I) AMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 6, 20, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 1 ML, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 6, 20, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 1 ML, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL A TEMPERATURA ENTRE 2ºC Y 8ºC.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN Nº: 0802

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 0802

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0802

PROYECTO DE ROTULO Contenido : envase con 20 comprimidos

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

LORAZEPAM GP PHARM
LORAZEPAM

COMPRIMIDOS 2,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA PSICOTROPICO LISTA IV

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido de 2,5 mg contiene:

LORAZEPAM	2,5 mg
Celulosa microcristalina PH 200	105,0 mg
Lactosa compresion directa	218,0 mg
Croscarmelosa sodica.....	17,5 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Talco.....	3,5 mg

Lote N°: Vencimiento:

Posologia: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVACION: Debe guardarse en su envase original entre 15°C y 30°C

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO DE AUTORIZACION N°

G.P. Pharm S.A.
Irala 1575- CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

Fabricado en Galicia 2652, Capital Federal

- igual rótulo se utilizará para envases conteniendo 50 comprimidos

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

PROYECTO DE ROTULO 0802

Contenido : envase con 100 comprimidos*

A.N.M.A.T. FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

LORAZEPAM GP PHARM
LORAZEPAM

COMPRIMIDOS 2,5 mg

INDUSTRIA ARGENTINA PSICOTROPICO LISTA IV

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Fórmula:

Cada comprimido de 2,5 mg contiene:

LORAZEPAM	2,5 mg
Celulosa microcristalina PH 200	105,0 mg
Lactosa compresion directa	218,0 mg
Croscarmelosa sodica.....	17,5 mg
Estearato de magnesio	3,5 mg
Talco.....	3,5 mg

USO HOSPITALARIO

Lote N°: Vencimiento:

Posologia: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONSERVACION: Debe guardarse en su envase original entre 15°C y 30°C

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO DE AUTORIZACION N°

G.P. Pharm S.A.
Irala 1575- CABA

Director técnico: Farmacéutica Adriana Bava

Fabricado en:Galicia 2652, Capital Federal

* igual rótulo se utilizará para envases conteniendo 500 y 1000 comprimidos

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.498
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

0802

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

LORAZEPAM GP PHARM
LORAZEPAM

COMPRIMIDOS 1 mg 2.5 mg.

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA ARGENTINA
PSICOTROPICO LISTA IV

Cada comprimido de 1 mg contiene:
LORAZEPAM 1 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Lactosa; Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Talco

Cada comprimido por 2.5 mg contiene:
LORAZEPAM 2.5 mg
Excipientes: Celulosa microcristalina PH200, Lactosa; Croscarmelosa sódica, Estearato de magnesio, Talco

Acción Terapéutica

Benzodiazepina de acción sistémica. Ansiolítico. Sedante/hipnótico. Relajante del musculoesquelético.

Farmacología.

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

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

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.

Farmacocinética.

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 lorazepam libre atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica por difusión pasiva. En concentraciones de 160ng/ml, 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 2mg de lorazepam marcado con C^{14} 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.

Poblaciones Especiales:

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

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 502 MESA DE ENTRADAS

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.

Indicaciones.

Tratamiento de los trastornos de ansiedad o para el alivio a corto plazo de síntomas de ansiedad o ansiedad asociada a síntomas depresivos.

Dosificación.

Para optimizar los resultados, se deberá individualizar la dosis, la posología y la duración del tratamiento. El rango posológico recomendado es de 2 a 6mg/día, pero la dosis diaria podrá variar entre 1 y 10mg/día.

Ansiedad: Para la mayoría de los pacientes, la dosis es de 2 a 3 mg por día, dividida en 2 ó 3 tomas.

Insomnio por ansiedad o secundario a una situación de stress transitorio: 2 a 4 mg por día, en una sola toma nocturna.

Pacientes mayores o debilitados: La dosis inicial es de 1 a 2 mg por día, en dosis divididas, para luego ajustar como sea necesario y de acuerdo a la tolerancia.

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

Empleo en pacientes con deterioro renal: las recomendaciones posológicas específicas no son necesarias. Ver Farmacocinética.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 503 MESA DE ENTRADAS

Contraindicaciones.

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

Reacciones Adversas.

La mayoría de las reacciones adversas son dosis-dependiente, siendo más severas las de mayor dosis. En una muestra de 3.500 pacientes las reacciones adversas más comunes fueron: Sedación (15.9%), Mareos (6.9%), Debilidad (4.2 %) y Desbalance (3.4 %). La incidencia de Sedación y Desbalance se incrementó con la edad de los pacientes.

Otras Reacciones Adversas:

Aparatos y sistemas: organismo en general: reacciones de hipersensibilidad, reacciones anafilácticas/anafilactoideas, angioedema, síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, hiponatremia, hipotermia, debilidad muscular, astenia.

Aparato cardiovascular: hipotensión, reducción de la presión arterial, habitualmente sin significación clínica.

Aparato digestivo: náuseas, constipación, aumento de la bilirrubina, ictericia, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina.

Sistema hemolinfático: trombocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia.

Sistema nervioso y sensorial. 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;

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 82 MESA DE ENTRADAS

ideación suicida/intento de suicidio. Reacciones paradójicas tales como ansiedad, agitación, excitación, hostilidad, agresión, ira, trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, alucinaciones, amnesia anterógrada, sedación, fatiga, somnolencia, ataxia, confusión, depresión, desenmascaramiento de la depresión, mareos, cambios en la libido, impotencia, disminución del orgasmo.

Aparato respiratorio: 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: reacciones cutáneas alérgicas, alopecia.

Precauciones.

En pacientes con depresión, debe considerarse la posibilidad de suicidio. Las benzodiazepinas no deben ser utilizadas en tales pacientes, sin una adecuada terapia antidepresiva.

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 (ver Dosificación). 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.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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 de preimplantación llevado a cabo en ratas con dosis orales de 20mg/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.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 806 MESA DE ENTRADAS

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 Lorazepam Comprimidos a niños menores de 12 años.

Estado Epiléptico: La seguridad de Lorazepam no ha sido sistemáticamente evaluada. En un 10 a 30 %, se ha observado excitación paradojal en niños menores a 8 años (temblores, agitación, euforia, logorrea y alucinaciones visuales). Algunos pacientes pediátricos, con estado epiléptico de petit mal atípico, han desarrollado convulsiones tónico-clónicas, inmediatamente después de la administración de lorazepam inyectable.

Preanestesia: No hay información suficiente de apoyo, respecto a la eficacia de lorazepam inyectable, en pacientes menores de 18 años.

General: Se han observado convulsiones y mioclonus, luego de la administración inyectable a neonatos de muy bajo peso de nacimiento. Los pacientes pediátricos pueden reaccionar por la presencia de alcohol bencílico, polietilenglicol y propilenglicol, presentes en la solución inyectable. El llamado síndrome de respiración forzada o laboriosa (gasping), con depresión del Sistema Nervioso Central y acidosis metabólica se correlaciona con niveles altos, plasmáticos y urinarios de alcohol bencílico, cuando se administra por vía endovenosa. Con propilenglicol pueden producirse convulsiones y hemorragia intraventricular. Aunque Lorazepam inyectable contiene muy bajas concentraciones de estos compuestos, hay que tomarlos en cuenta en neonatos con muy bajo peso de nacimiento, en prematuros y en general, pacientes pediátricos, particularmente cuando se administran dosis altas.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 302 MESA DE ENTRADAS

Empleo en Geriatría:

Los estudios clínicos con pacientes mayores a 65 años, no han sido adecuados para determinar si ellos responden de una manera diferente que los pacientes más jóvenes, sin embargo, los pacientes mayores de 65 años, pueden tener una mayor incidencia de depresiones, del Sistema Nervioso Central y del Sistema Respiratorio.

La edad no pace tener un efecto, clínicamente significativo, en la cinética de Lorazepam.

Se deben considerar, circunstancias clínicas que son más comunes en los ancianos, tales como insuficiencia hepática o renal (Ver Dosificación)

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 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, 24 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

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.

Advertencias:

El empleo de benzodiazepinas, incluyendo el lorazepam, puede derivar en depresión respiratoria potencialmente fatal y en dependencia física y psicológica (ver Precauciones; 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.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Interacciones:

Las benzodiazepinas, entre ellas el lorazepam, 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 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.

Conservación.

Consérvese en su envase original entre 15 y 30° C.

Sobredosificación.

En la experiencia poscomercialización, 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,

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.

Presentación: envases conteniendo 20 y 50 comprimidos y envases hospitalarios conteniendo 100, 500 y 1000 comprimidos.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

G.P. Pharm S.A.
Irala 1575, CABA (1164).

Elaborado en: Galicia 2652, Capital Federal

Dirección Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica

Fecha de última revisión:

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

PROYECTO DE ROTULO

0802

Contenido: 1 ampolla con 1ml

M.A.T. FOLIO 51 MESA DE ENTRADAS

LORAZEPAM GP PHARM
LORAZEPAM

INYECTABLE 4 mg/ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

PSICOTROPICO LISTA IV

Fórmula:

Cada ampolla contiene:

LORAZEPAM	4,00 mg
Polietilenglicol 400.....	0,18 ml
Alcohol bencilico	0,02 ml
Propilenglicol c.s.p.	1,00 ml

Lote N°: Vencimiento:

Posologia: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CONSERVACION: Debe guardarse en heladera entre 2 y 8° C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO DE AUTORIZACION N°

G.P. Pharm S.A
Irala 1575 CABA.

Directora técnica: Adriana Bava, Farmacéutica-Bioquímica

Fabricado en:Jovellanos 886, Capital Federal

- igual proyecto de rótulo para el envase con 6 ampollas de 1 ml.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTORA TECNICA
DNI 5.189.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

0802

PROYECTO DE ROTULO

Contenido: 20 ampollas con 1ml*

A.N.M.A.T. FOLIO 512 MESA DE ENTRADAS

LORAZEPAM GP PHARM
LORAZEPAM

INYECTABLE 4 mg/ml

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA
INDUSTRIA ARGENTINA

PSICOTROPICO LISTA IV

Fórmula:

Cada ampolla contiene:

LORAZEPAM	4,00 mg
Polietilenglicol 400.....	0,18 ml
Alcohol bencilico	0,02 ml
Propilenglicol c.s.p.	1,00 ml

USO HOSPITALARIO

Lote N°: Vencimiento:

Posologia: Ver prospecto adjunto

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

CONSERVACION: Debe guardarse en heladera entre 2 y 8° C

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO DE AUTORIZACION N°

G.P. Pharm S.A
Irala 1575 CABA.

Directora técnica: Adriana Bava, Farmacéutica-Bioquímica

Fabricado en:Jovellanos 886, Capital Federal

* igual proyecto de rótulo para el envase con 50 ó 100 ampollas de 1 ml.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTORA TECNICA
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

0802

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

LORAZEPAM GP PHARM
LORAZEPAM

INYECTABLE 4 MG/ML

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

PSICOTROPICO LISTA IV

Fórmula cualicuantitativa:

Cada ampolla contiene:
LORAZEPAM 4 mg
Excipientes:
Polietilenglicol 400, Alcohol bencílico, Propilenglicol c.s.p. 1 ml

Acción Terapéutica

Benzodiazepina de acción sistémica. Ansiolítico. Sedante/hipnótico. Relajante del musculoesquelético.

Farmacología.

El lorazepam 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.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 514 MESA DE ENTRADAS

Farmacocinética

Intravenosa
Una dosis de 4 mg provee una concentración inicial de aproximadamente 70 ng/ml.
Intramuscular
Luego de la administración intramuscular, lorazepam se absorbe rápida y completamente, alcanza un pico plasmático a las 3 horas. Una dosis de 4 mg provee una Cmax de 48 ng/ml. Luego de una administración IM de lorazepam de a 1.5 a 5 mg, la concentración plasmática de lorazepam es proporcional a la dosis suministrada.

Distribución-Metabolísmo y Eliminación
Lorazepam se liga en un 91.2 +/- 2 % a las proteínas plasmáticas. Su volumen de distribución es 1.3 L/ Kg. Lorazepam libre atraviesa la barrera remato-encefálica, lo cual se evidencia con muestras de Líquido Céfalorraquídeo.
Luego de la administración parenteral, la vida media terminal y el clearance total promediaron: 14 +/- 5 horas y 1.1 +/- 0.4 ml/min/Kg.

Poblaciones Especiales:

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).

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

Relación concentración-efecto: las concentraciones plasmáticas de lorazepam son proporcionales a la dosis administrada.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Indicaciones:

Estado Epiléptico,premedicación anestésica

Dosificación:

Estado Epiléptico:

Inyección Intravenosa: 4 mg administrados lentamente (2 mg x minuto) en pacientes mayores de 18 años. Si la convulsión no cesa o reaparece en 10-15 minutos, se puede administrar lentamente otra dosis de 4 mg. No hay experiencia con dosis mayores de lorazepam.

Inyección Intramuscular: En estado epiléptico, en general se prefiere la ruta endovenosa, considerando la velocidad de su acción. Si embargo si no es posible la misma, se administra por vía IM en un esquema similar.

Premedicación Anestésica

Inyección Intravenosa: 2 mg total ó 0.044 mg/Kg de peso. Dosis máxima: 4 mg total. Se aconseja administrar 15-20 minutos antes del procedimiento.

Inyección Intramuscular: 4 mg total ó 0.05 mg/Kg de peso. Se aconseja administrar 2 horas antes del procedimiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las benzodiazepinas o a alguno de los componentes de la formulación. Glaucoma de ángulo cerrado. Pacientes con apnea del sueño. También en pacientes con insuficiencia respiratoria severa, excepto en aquellos pacientes que requieren un alivio de su ansiedad y/o disminución de eventos relacionados a la ventilación mecánica. También está contraindicada la administración intra-arterial.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 516 MESA DE ENTRADAS

Reacciones Adversas:

Estado Epiléptico

La reacción adversa más importante es la depresión respiratoria.

Las reacciones adversas más frecuentes, cuando Lorazepam es utilizado en estado epiléptico, son: Hipotensión arterial, Somnolencia e Insuficiencia Respiratoria.

Preanestesia:

Sistema Nervioso Central (SNC): La reacción adversa más frecuente es la depresión de SNC, expresada comúnmente como somnolencia. Otras reacciones adversas, vinculadas al SNC, incluyen Inquietud, Confusión, Depresión, Delirio y alucinaciones.

Efectos locales: Administración IM e IV: Dolor y enrojecimiento en el sitio de administración. En algunos casos, persistiendo 24 horas.

Sistema Cardiovascular: Hipertensión e Hipotensión

Sistema Respiratorio: Hipoventilación temporaria

Otras reacciones adversas: Rash cutáneo, Náuseas y Vómitos

Reacciones Paradojales: Estimulación, Manía, Irritabilidad, Inquietud, Agitación, Psicosis, Alucinaciones.

Precauciones:

Debe considerarse el efecto aditivo de otros fármacos que actúan a nivel del Sistema Nervioso Central, tales como, barbitúricos, fenotiazinas, analgésicos narcóticos, antidepresivos, escopolamina e inhibidores de la Monoamino.oxidasa. Se aconseja extremo cuidado en la administración parenteral de lorazepam en pacientes ancianos, o muy enfermos o que tengan una reserva funcional respiratoria baja, por el riesgo de hipoventilación y/o paro cardíaco hipóxico. Debe estar disponible, un rápido acceso a equipos de resucitación y apoyo ventilatorio.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO JL AREA DE ENTRADAS

Cuando Lorazepam, se administra como preanestésico, general o regional, una excesiva somnolencia o confusión, puede interferir con la colaboración del paciente para determinar el nivel de anestesia.

Puede haber reacciones paradojales (ver Reacciones Adversas).

Si Lorazepam inyectable es administrado en dosis mayores a las recomendadas, se pueden observar toxicidad debida al propilenglicol (acidosis láctica, hiperosmolaridad, hipotensión) y al polietilenglicol (necrosis tubular aguda).

Carcinogénesis:

No hay estudios respecto a la acción carcinogenética de Lorazepam inyectable.

Mutagénesis:

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

Embarazo:

Lorazepam puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Habitualmente, Lorazepam inyectable no debe ser administrado durante el embarazo, a menos que exista una condición de riesgo de vida y tratamientos más seguros no puedan ser usados. El estado epiléptico es un ejemplo.

Debe considerarse la posiblidad que que una mujer esté embarazada en el momento de tratarla con lorazepam.

No hay suficiente información sobre la seguridad obstétrica de lorazepam inyectable, incluyendo la cirugía cesárea, por lo que no se recomienda su uso.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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:

Estado Epiléptico: La seguridad de Lorazepam no ha sido sistemáticamente evaluada. En un 10 a 30 %, se ha observado excitación paradojal en niños menores a 8 años (temblores, agitación, euforia, logorrea y alucinaciones visuales). Algunos pacientes pediátricos, con estado epiléptico de petit mal atípico, han desarrollado convulsiones tónico-clónicas, inmediatamente después de la administración de lorazepam inyectable.

Preanestesia: No hay información suficiente de apoyo, respecto a la eficacia de lorazepam inyectable, en pacientes menores de 18 años.

General: Se han observado convulsiones y mioclonus, luego de la administración inyectable a neonatos de muy bajo peso de nacimiento. Los pacientes pediátricos pueden reaccionar por la presencia de alcohol bencílico, polietilenglicol y propilenglicol, presentes en la solución inyectable. El llamado síndrome de respiración forzada o laboriosa (gasping), con depresión del Sistema Nervioso Central y acidosis metabólica se correlaciona con niveles altos, plasmáticos y urinarios de alcohol bencílico, cuando se administra por vía endovenosa. Con propilenglicol pueden producirse convulsiones y hemorragia intraventricular. Aunque Lorazepam inyectable contiene muy bajas concentraciones de estos compuestos, hay que tomarlos en cuenta en neonatos con muy bajo peso de nacimiento, en prematuros y en general, pacientes pediátricos, particularmente cuando se administran dosis altas.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 519 MESA DE ENTRADAS

Empleo en Geriatría:

Los estudios clínicos con pacientes mayores a 65 años, no han sido adecuados para determinar si ellos responden de una manera diferente que los pacientes más jóvenes, sin embargo, los pacientes mayores de 65 años, pueden tener una mayor incidencia de depresiones, del Sistema Nervioso Central y del Sistema Respiratorio.

La edad no pace tener un efecto, clínicamente significativo, en la cinética de Lorazepam.

Se deben considerar, circunstancias clínicas que son más comunes en los ancianos, tales como insuficiencia hepática o renal (Ver Dosificación)

Efectos sobre las actividades que requieren concentración y buen desempeño:

El período de abstención para estas actividades, se sugiere que sea entre 24 y 48 horas, considerando que puede ser mayor por influencia de la edad, otros fármacos, stress quirúrgico o la condición general del paciente.

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, 24 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.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.

Advertencias:

Estado Epiléptico: Es una enfermedad con riesgo de vida, donde la administración de lorazepam es sólo una parte de un tratamiento complejo y sostenido. Lorazepam se inicia con una dosis de 4 mg IV en forma lenta (2mg/minuto). Si la convulsión cesa, no hay necesidad de lorazepam adicional. Si continúa o reaparece luego de 10-15 minutos, una dosis lenta de 4 mg IV es recomendada. No hay experiencia suficiente con dosis mayores. Deben monitorearse los signos vitales, mantener abierta la vía respiratoria y tener disponible un equipo de ventilación artificial. La depresión respiratoria es el riesgo más importante asociado a la administración de lorazepam en estado epiléptico. La sedación excesiva es el resultado de los efectos sedantes de lorazepam más el estado de daño de la conciencia post-ictal.

Preanestesia: La obstrucción de las vías aéreas puede ocurrir en pacientes profundamente sedados. Lorazepam endovenoso, en cualquier dosis, puede producir una sedación profunda. En consecuencia, debe tenerse disponible el equipo necesario para mantener desobstruidas las vías aéreas y para el apoyo de la Respiración/Ventilación. Los ensayos clínicos evidenciaron que pacientes mayores a 50 años, pueden tener una sedación mayor y más prolongada con Lorazepam endovenoso. Debe considerarse el riesgo de

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO 521 MESA DE ENTRADAS

caídas en pacientes con ambulación prematura, luego de la administración de Lorazepam inyectable.

General: Antes de administrarse Lorazepam endovenoso, éste debe ser diluído en una cantidad igual del diluyente compatible. La administración endovenosa debe ser lenta. Deben evitarse, la extravasación y la administración intra-arterial.

Interacciones:

Lorazepam inyectable produce un efecto aditivo en la depresión del SNC, cuando se los administra con otros depresores tales como alcohol etílico, fenotiazinas, barbitúricos, inhibidores de la MAO y otros antidepresivos.

Lorazepam inyectable con escopolamina: Se incrementa la incidencia de sedación, alucinaciones y comportamiento irracional.

Ha habido reportes de depresión respiratoria significativa, estupor y/o hipotensión, con la administración concomitante de lorazepam y loxapina.

Se ha informado sedación marcada, salivación excesiva, ataxia y, raramente, muerte con la administración concomitante de clozapina y lorazepam.

Apnea, coma, bradicardia, arritmia, paro cardíaco y muerte, han sido observados con el uso concomitante de haloperidol y lorazepam.

La administración concurrente de los siguientes fármacos no modifica la farmacocinética de lorazepam: metoprolol, cimetidina, ranitidina, disulfiramo, propranolol, metronidazol, y propoxifeno.

Lorazepam (2 mg IV) más valproato (250 mg oral, 2 veces por día durante 3 días) a 6 varones sanos, disminuyó el clearance de lorazepam en un 40 % y disminuyó la tasa de formación del glucurónido de lorazepam en un 55 %. En consecuencia, los niveles plasmáticos de lorazepam se incrementaron dos veces durante las 12 horas post administración de lorazepam IV. Por lo tanto, se aconseja disminuir la dosis de lorazepam en un 50 % cuando se lo combina con valproato.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Lorazepam (2 mg IV) en combinación con anticonceptivos esteroides orales (noretindrona 1 mg más etinil-estradiol 50 picogramos durante 6 meses): Incrementó en 3.7 veces el clearance total de lorazepam, por lo que se aconseja incrementar la dosis de lorazepam cuando se lo combina con anticonceptivos esteroides orales.

Lorazepam (2 mg IV) y probenecid (500 mg oral, cada 6 horas) a 9 voluntarios sanos: Resultó en una prolongación de la vida media de lorazepam de un 130 % y una disminución de su clearance total de un 45 %. Se aconseja reducir la dosis de lorazepam en un 50 %, cuando es combinado con probenecid.

Conservación:

Conservar en heladera, entre 2° y 8° de temperatura.
Proteger de la luz

Sobredosificación:

Síntomas:

Diferentes grados de depresión del SNC, desde confusión a coma. En grados leves, los síntomas pueden ser confusión y letargia. En casos más serios, se incluye ataxia, hipotonía, hipotensión, hipnosis, coma desde estadío 1 a 3. Raramente, fallecimiento.

Tratamiento:

Es una tratamiento principalmente de soporte hasta que la droga es eliminada. Monitorear signos vitales, mantener vía respiratoria abierta y disponer de equipo de respiración asistida. La diuresis forzada (si hay función renal mantenida) puede acelerar la eliminación de la droga. En situaciones más críticas, puede requerirse la diálisis.
El antagonista benzodiazepínico, flumazenil puede ser utilizado en pacientes hospitalizados como un adyuvante no como substituto del tratamiento de soporte. Hay riesgo de convulsiones con el tratamiento de flumazenil, particularmente en aquellos pacientes con tratamiento benzodiazepínico de largo plazo.

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

0802

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.

Presentación:

Envase conteniendo 1 y 6 ampollas y envases hospitalarios conteniendo 20, 50 y 100 ampollas de 1 ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

G.P. Pharm

Irala 1575, CABA (1164).

Dirección Técnica: Adriana Bava, Farmacéutica- Bioquímica

Modo de conservación: en su envase original en heladera a temperatura entre 2° y 8°C

Fecha de última revisión:

G.P. PHARM S.A.
ADRIANA BAVA
DIRECTOR TECNICO
DNI 5.159.496
MN 7.817

G.P. PHARM S.A.
MARIA DEL CARMEN MARIANI
APODERADA LEGAL
DNI 92.164.729

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-022989-06-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 0802, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por GP PHARM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Nombre/s genérico/s: LORAZEPAM.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRAL. GREGORIO ARAOZ DE LAMADRID 1383/85 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (SOL. INYECTABLE: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO); CHIVILCOY 304 Y BOGOTÁ 3921/25 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (SOL. INYECTABLE: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO); GALICIA 2652 /66 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (COMPRIMIDOS: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO), SANTA ROSA 3676, SAN FERNANDO PROV. BUENOS AIRES (COMPRIMIDOS: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO Y ENVASADO), VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (COMPRIMIDOS: ELABORACIÓN DEL GRANEL, FRACCIONAMIENTO).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Clasificación ATC: N05BA06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD O PARA EL ALIVIO A CORTO PLAZO DE SINTOMAS DE ANSIEDAD O ANSIEDAD ASOCIADA A SINTOMAS DEPRESIVOS.

Concentración/es: 1.0 MG de LORAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LORAZEPAM 1.0 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 42.0 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 1.4 MG, TALCO 1.4 MG, CROSCARMELOSA SODICA 7.0 MG, LACTOSA CD 87.2 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/ PVC AMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Clasificación ATC: N05BA06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD O PARA EL ALIVIO A CORTO PLAZO DE SINTOMAS DE ANSIEDAD O ANSIEDAD ASOCIADA A SINTOMAS DEPRESIVOS.

Concentración/es: 2.5 MG de LORAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LORAZEPAM 2.5 MG.

Excipientes: CELULOSA MICROCRISTALINA (PH 200) 105.0 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 MG, TALCO 3.5 MG, CROSCARMELOSA SODICA 17.5 MG, LACTOSA CD 218.0 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/ PVC AMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20, 50, 100, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL ENTRE 15ºC Y 30ºC. PROTEGER DE LA LUZ.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: LORAZEPAM GP PHARM

Clasificación ATC: N05BA06.

Indicación/es autorizada/s: ESTADO EPILÉPTICO. PREMEDICACION ANESTESICA.

Concentración/es: 4.0 MG/ML de LORAZEPAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: LORAZEPAM 4.0 MG/ML.

Excipientes: ALCOHOL BENCILICO 0.02 MG/ML, POLIETILENGLICOL 400 0.18 MG/ML, PROPILENGLICOL C.S.P. 1.00 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAMUSCULAR/ENDOVENOSO

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO (I) AMBAR

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 6, 20, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 1 ML, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 6, 20, 50 Y 100 AMPOLLAS DE 1 ML, SIENDO LOS TRES ULTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN SU ESTUCHE ORIGINAL A

Ministerio de Salud
Secretaria de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

TEMPERATURA ENTRE 2ºC Y 8ºC.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a GP PHARM S.A. el Certificado Nº 56076, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 01 FEB 2011 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 0802

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.