

Nº Ref.:MT1084476/18

VBE/GZR/NVS/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 17556/19

Santiago, 8 de agosto de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Rodrigo Moreno Lagos, Responsable Técnico y D. Fernando Ibarra Garcia, Representante Legal de Laboratorios Wyeth Llc., ingresada bajo la referencia Nº MT1084476, de fecha de 5 de noviembre de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg (LORAZEPAM), Registro Sanitario Nº F-5985/15;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 5 de noviembre de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-5985/15 del producto farmacéutico AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg (LORAZEPAM).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2018110596891518, emitido por Tesorería General de la República con fecha 5 de noviembre de 2018; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; el Reglamento de Productos Psicotrópicos aprobado por el Decreto Supremo Nº 405 de 1983; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg (LORAZEPAM)**., registro sanitario Nº F-5985/15, concedido a Laboratorios Wyeth Llc., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- El producto es un Psicotrópico y está sujeto a las disposiciones legales que establece el Reglamento de Productos Psicotrópicos, Decreto Supremo Nº 405 de 1983 del Ministerio de Salud, las cuales deben considerarse y respetarse fehacientemente.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

4.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Q.F. ANDREA PANDO SEISDEDOS

**JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE**

DISTRIBUCIÓN:

INTERESADO
Av. Maipo 1000, Puñuco, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl

Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMPARAX Comprimidos Sublinguales 1 mg
AMPARAX Comprimidos Sublinguales 2 mg
(Lorazepam)

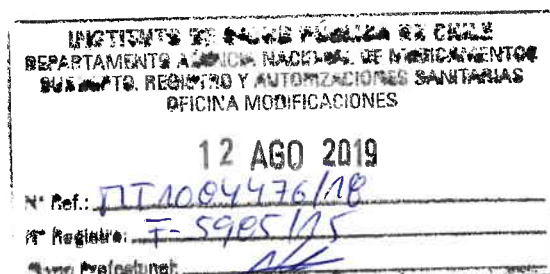
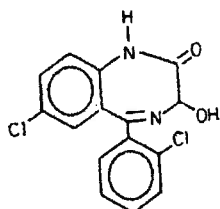
1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Amparax®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lorazepam es una 1,4 benzodiazepina con el nombre químico de 7-cloro-5-(oclorofenil)-1,3-dihidro-3 hidrox-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

El lorazepam es un polvo cristalino casi blanco, inodoro virtualmente insoluble en agua y ligeramente soluble en alcohol, cloroformo y diclorometano. La fórmula estructural del lorazepam es la siguiente:



Peso molecular: 321,2
Punto de fusión: 166°-168°
 $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

CLASE FARMACOLÓGICA

Benzodiazepina
Ansiolítico.

3. PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Comprimidos Sublinguales

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS**4.1. Indicaciones terapéuticas**

1. Como premedicación para aliviar la ansiedad y reducir el de recuerdo de los eventos asociados con procedimientos quirúrgicos y de diagnóstico.

2. En el manejo de episodios de ansiedad aguda.

Amparax sublingual está indicado solamente cuando el trastorno no ha respondido a tratamiento no farmacológico y es severo, incapacitante o somete al paciente a una alteración inaceptable. La ansiedad o la tensión asociadas con el estrés de la vida diaria generalmente no requieren tratamiento con un ansiolítico.

3. Tratamiento coadyuvante a los fármacos antieméticos corrientes en la profilaxis y tratamiento sintomático de la náusea y los vómitos asociados con la quimioterapia del cáncer.

4.2. Posología y método de administración

La dosis y la duración del tratamiento deben individualizarse. Debe prescribirse la dosis eficaz menor y por el menor tiempo posible. En general, la duración del tratamiento no debe exceder 2 ó 3 meses, incluyendo el retiro gradual. No se debe extender el período de tratamiento sin volver a evaluar la necesidad de continuarlo. El riesgo de privación y fenómeno de rebote es mayor después de una discontinuación abrupta, por lo tanto el producto debe ser discontinuado gradualmente (ver Sección 4.4 **Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

En general, los pacientes de edad o debilitados, o los pacientes con insuficiencia renal o hepática o insuficiencia respiratoria crónica requieren dosis más bajas o menos frecuentes. Estos pacientes deben ser monitorizados con frecuencia, y la dosis debe adaptarse cuidadosamente a la respuesta del paciente.

La dosis diaria promedio en el tratamiento de la ansiedad aguda es de 2 a 4 mg

En los pacientes de edad y en los pacientes debilitados, se recomienda una dosis inicial de 1 ó 2 mg/día, en tomas dividida, que se debe ajustar según necesidad y tolerancia.

Para la premedicación preoperatoria, se recomienda una dosis de 2 a 4 mg la noche anterior a la operación y/o la misma dosis administrada 1 a 2 horas antes del procedimiento quirúrgico.

Como tratamiento coadyuvante de los fármacos antieméticos corrientes administrados previamente a la quimioterapia del cáncer, la dosis recomendada es de 1 mg al retirarse la noche previa a la quimioterapia y/o 1 mg administrado 60 minutos antes de iniciar la quimioterapia, que se repite 6 horas y 12 horas después de la quimioterapia, si es necesario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

4.3. Contraindicaciones

Amparax está contraindicado en los pacientes con:

1. Síndrome de apnea durante el sueño.
2. Insuficiencia respiratoria severa.
3. Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas, inclusive a los comprimidos de Amparax Oral o a sus componentes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

El uso de las benzodiazepinas, incluyendo lorazepam, pueden llevar a una depresión respiratoria potencialmente fatal.

El uso concomitante de benzodiazepinas y opioides puede resultar en una profunda sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Limite las dosis y duración del tratamiento, al mínimo requerido.⁹³

El uso de benzodiazepinas, incluyendo, lorazepam, pueden llevar a una dependencia física y psicológica. (~~*Ver Sección 4.10 Abuso y Dependencia de Drogas~~).

Se han reportado reacciones anafilácticas/anafilactoideas severas con el uso de benzodiazepinas. Se han reportado casos de angioedema que involucran la lengua, glotis o laringe en pacientes después de tomar la primera o subsiguientes dosis de benzodiazepinas. Algunos pacientes que toman benzodiazepinas han tenido síntomas adicionales como disnea, cierre de garganta, náuseas y vómitos. Algunos pacientes han requerido terapia médica de emergencia. Si el angioedema involucra la lengua, glotis o laringe, puede ocurrir obstrucción aérea y ser fatal. Pacientes que desarrollan angioedema después del tratamiento con una benzodiazepina no deberían ser tratados nuevamente con el medicamento ¹.

Lorazepam debe ser usado con precaución en pacientes con compromiso en la función respiratoria (por ejemplo EPOC, síndrome de apnea del sueño).²

El uso de benzodiazepinas incluyendo lorazepam puede desencadenar o empeorar una depresión preexistente. El uso de benzodiazepinas puede desenmascarar tendencias suicidas en pacientes depresivos y no debe ser usado sin una terapia antidepresiva adecuada.

Los pacientes mayores o debilitados pueden estar más susceptibles a los efectos de lorazepam; por lo tanto, estos pacientes deben ser monitorizados frecuentemente y ajustar

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

su dosis cuidadosamente de acuerdo a la respuesta del paciente. (***Ver Sección-4.2 Dosis y Método de Administración**).

Se han reportado ocasionalmente reacciones paradójicas durante el uso de benzodiazepinas, (ver Sección **4.8 Reacciones Adversas**)³.

Tales reacciones son más probables en los niños y en las personas de edad. Si esto ocurre, se debe interrumpir el tratamiento.

Uso en pacientes con deterioro hepático

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

Uso pediátrico

No se ha establecido la inocuidad y eficacia de lorazepam en los niños, por lo que no se recomienda su administración a estos.

Uso geriátrico

Ver Secciones 4.2 Dosis y Método de Administración y 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso.

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

Las benzodiazepinas, incluso lorazepam, tienen efectos depresores aditivos, incluyendo depresión respiratoria, sobre el sistema nervioso central (SNC) cuando son ~~se~~ administrados conjuntamente con otros depresores del sistema nervioso central, como opioides, el alcohol, los barbitúricos, los antipsicóticos, los sedantes e hipnóticos, los ansiolíticos, los antidepresivos, los analgésicos narcóticos, los antihistamínicos con acción sedante, los anticonvulsivantes y los anestésicos (***Ver Sección 4.4-Advertencias y precauciones especiales para su uso**).

Ha~~n~~ habido informes de sedación marcada, salivación excesiva y ataxia cuando el lorazepam y la clozapina se administraron concomitantemente.^{10, 11}

La administración concurrente de lorazepam con valproato puede dar como resultado un aumento en las concentraciones plasmáticas y una disminución en el clearance de lorazepam^{12,13}. Las dosis de lorazepam deberían ser reducidas aproximadamente al 50% cuando se administra en forma concomitante con valproato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

La administración concurrente de lorazepam con probenecid puede dar como resultado una más rápida aparición o efectos prolongados de lorazepam debido a un aumento en la vida media y a una disminución del clearance total.¹⁴ Las dosis de lorazepam deben ser reducidas aproximadamente al 50% cuando se coadministra con probenecid.

La administración de teofilina o aminofilina puede reducir el efecto sedante de las benzodiazepinas incluyendo lorazepam.^{15, 16, 17}

Interacciones con pruebas de laboratorio y otras pruebas de diagnóstico

No se documentó ninguna interferencia con pruebas de laboratorio con el uso de lorazepam.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No se debe administrar lorazepam durante el embarazo.

En varios estudios se ha sugerido un incremento del riesgo de malformaciones congénitas asociadas con el uso de benzodiazepinas durante el primer trimestre del embarazo.⁴ En el ser humano, las muestras de sangre tomadas del cordón umbilical indican que hay transferencia placentaria de las benzodiazepinas y de sus metabolitos glucurónidos.⁵ Se ha comunicado que los hijos de madres que ingirieron benzodiazepinas durante varias semanas o más previas al parto presentaron síntomas de abstinencia durante el período posnatal. Se han descrito en los recién nacidos de madres que recibieron benzodiazepinas durante la fase tardía del embarazo o en el parto síntomas tales como hipoactividad, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria, apnea, dificultades en la alimentación y deterioro de la respuesta metabólica al frío.⁶

Hay evidencias de que el lorazepam se excreta en la leche humana^{6,7} Por lo tanto, no debe administrarse lorazepam a las mujeres en período de lactancia salvo que, a juicio del médico, los beneficios anticipados para que la mujer supere el riesgo potencial para el lactante.⁸

Sedación e inhabilidad para succionar han ocurrido en neonatos de madres en período de lactancia que toman benzodiazepinas⁹. Los niños de madres en período de lactancia deben ser observados por los efectos farmacológicos (incluyendo sedación e irritabilidad).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

Como todos los pacientes con drogas activas sobre el SNC, deben ser advertidos de no operar maquinaria peligrosa o vehículos motorizados hasta que se sepa que no estarán somnolientos o mareados con lorazepam.

4.8. Reacciones adversas

Reacciones adversas clasificadas según la Clasificación de Órganos y Sistemas (COS) y categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS) por orden decreciente de frecuencia dentro de cada clase de órgano o sistema ³²:

Clasificación de <u>Ó</u> rganos y <u>S</u> istemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco Común ≥ 1/1.000 to < 1/100	Desconocido (no se puede estimar de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y sistema linfático				Trombocitopenia, ⁴² agranulocitosis, ⁴³ pancitopenia ⁴⁴
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad, ³³ reacciones anafilácticas o anafilactoides ³⁴
Trastornos endocrinos				SIADH ³⁵
Trastornos del metabolismo y la alimentación				Hiponatremia ³⁶
Trastornos psiquiátricos		Confusión, ⁶⁶ depresión, desenmascaramiento de la depresión	Cambios en la libido, ⁶¹ disminución del orgasmo ⁶⁸	Desinhibición, ⁵⁰ euforia, ⁵¹ ideación suicida/intento de suicidio, ⁵³ reacciones paradójicas tales como ansiedad, ^{45,56} agitación, ⁵⁷ excitación, ⁵⁸ hostilidad, ⁵⁹ agresión, ⁶⁰ ira, ⁶⁰ trastornos del sueño/insomnio, excitación sexual, ⁶¹ alucinaciones ⁶²
Trastornos del sistema nervioso [±]	Sedación ⁶³ Somnolencia ⁶³	Ataxia, ⁶⁵ mareos		Síntomas extrapiramidales, ⁴⁵ temblor, ⁴⁶ disartria/lenguaje entrecortado, ⁴⁸ cefalea, convulsiones/crisis convulsivas, ⁴⁹ amnesia, coma, ⁵² alteraciones de la atención/concentración, ⁵⁴ trastornos del equilibrio ⁵⁵
Trastornos oculares				Trastornos visuales (incluso diplopía y visión borrosa)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

Clasificación de Órganos y Sistemas	Muy Común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco Común ≥ 1/1.000 to < 1/100	Desconocido (no se puede estimar de los datos disponibles)
Trastornos del oído y del laberinto				Vértigo ⁴⁷
Trastornos vasculares				Hipotensión, ³⁸ reducción de la presión arterial ³⁸
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Depresión respiratoria, ^{β,69} apnea, ⁷⁰ agudización de la apnea del sueño, ² agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva ⁷¹
Trastornos gastrointestinales			Náuseas	Constipación ³⁹
Trastornos hepatobiliares				Ictericia ⁴⁰
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				Angioedema, ¹ reacciones cutáneas alérgicas, alopecia ⁷²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Debilidad muscular		
Trastornos del Sistema reproductivo y las mamas			Impotencia ⁶⁷	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga ⁶⁴	Astenia		Hipotermia ³⁷
Investigaciones				Aumento de la bilirrubina, ⁴⁰ aumento de las transaminasas hepáticas, ⁴¹ aumento de la fosfatasa alcalina ⁴¹

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

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

4.9. Sobredosis

En la experiencia de post-comercialización, la sobredosis con lorazepam ha ocurrido predominantemente en combinación con alcohol y/o con otros medicamentos.

Síntomas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

La sobredosis de benzodiazepinas generalmente se manifiesta con distintos grados de depresión del sistema nervioso central que varían entre la somnolencia, confusión mental, letargia, disartria, ataxia, reacciones paradójales, depresión SNC, hipotensión, hipotonía, depresión respiratoria, depresión cardiovascular, coma y muerte.^{73,74}

Tratamiento

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

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

El lavado gástrico se indica si se realiza poco después de la ingesta o en pacientes sintomáticos. La administración de carbón activado puede también limitar la absorción del medicamento.

Lorazepam se elimina escasamente en la diálisis⁷⁵. Lorazepam glucuronido, el metabolito inactivo, puede ser altamente dializable.

El antagonista de las benzodiazepinas, flumazenil, puede ser útil en pacientes hospitalizados como adyuvante para, no como un sustituto para, el manejo apropiado de la sobredosis de benzodiazepinas.^{76, 77} El médico debe saber de un riesgo de ataque en asociación con el tratamiento de flumazenil, particularmente en usuarios de benzodiazepinas a largo plazo y en sobredosis de antidepresivos cíclicos.⁷⁸

4.10. Abuso y dependencia

El uso de las benzodiazepinas puede conducir a la dependencia física y psicológica^{18,19}. El riesgo de dependencia aumenta con las dosis más altas y con el empleo a más largo plazo, y aumenta aún más en pacientes con antecedentes de alcoholismo o de abuso de drogas o en pacientes con trastornos significativos de la personalidad. La potencial dependencia se reduce cuando se administra lorazepam en dosis adecuadas durante períodos de tiempo breve.^{18, 20, 21, 22}

En general las benzodiazepinas se deben prescribir sólo por períodos cortos (ej. 2 a 4 semanas). No se recomienda el uso a largo plazo de lorazepam.

Los síntomas de privación (ej. Insomnio de rebote) pueden aparecer después del cese de las dosis recomendadas después de terapias tan cortas como de una semana. Se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento y se debe seguir un esquema de disminución gradual después de a una terapia extendida.^{18,20,23,24,25}

La terminación abrupta del tratamiento puede estar acompañada de síntomas de privación: Los síntomas documentados después de la interrupción del tratamiento con benzodiazepinas incluyen cefaleas, ansiedad, tensión, depresión, insomnio, inquietud, confusión, irritabilidad, sudoración y la aparición de un fenómeno de rebote, disforia,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

mareos, desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento/hormigueos en las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico/cambios perceptuales; movimientos involuntarios; náuseas, vómitos; diarrea, pérdida de apetito, alucinaciones/delirio, convulsiones/ataques, temblores, calambres abdominales, mialgia, agitación, palpitaciones, taquicardia, ataque de pánico, vértigo, hiperreflexia, pérdida de la memoria temporal e hipertermia.^{18,19,20,23,24,25}

Las convulsiones/los ataques pueden ser más frecuentes en pacientes con trastornos convulsivos preexistentes o que reciben otros fármacos que disminuyen el umbral convulsivo, como los antidepresivos.^{20,24,26,27}

Existe evidencia que se ha desarrollado tolerancia a los efectos sedativos de las benzodiazepinas.²⁸

Lorazepam puede tener un potencial de abuso, especialmente en pacientes con antecedentes de abuso de drogas/alcohol.^{29,30,31}

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Lorazepam es una benzodiazepina que interactúa con el complejo receptor del ácido gamma-aminobutírico (GABA)-benzodiazepina y aumenta la afinidad del GABA).⁷⁹

Farmacodinamia, eficacia clínica

Las consecuencias farmacodinámicas de las acciones agonistas de benzodiazepinas; incluyen efectos ansiolíticos, sedantes^{80,81} e hipnóticos.

La intensidad de acción está directamente relacionada al grado de ocupación del receptor de benzodiazepina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad absoluta es mayor al 90% después de una administración oral o sublingual en pacientes sanos.^{82,83}

La concentración peak en el plasma se observa aproximadamente 2 horas después de la administración.^{82,83}

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1,3 L/kg.⁸³ El lorazepam libre penetra libremente en la barrera hematoencefálica mediante difusión pasiva. El lorazepam está unido en un 92 % aproximadamente a las proteínas del plasma humano, en concentraciones de lorazepam de 160 ng/mL.⁸⁴

Metabolismo

El lorazepam se conjuga rápidamente en su grupo 3-hidroxi en el lorazepam glucurónico, metabolito inactivo.⁸⁵

Eliminación

La vida media de eliminación del lorazepam plasmático sin conjugar es de aproximadamente 12 a 16 horas.^{82, 85}

Siguiendo una dosis oral única de 2 mg de ¹⁴C-lorazepam a 8 sujetos sanos, aproximadamente el 88% de la dosis administrada fue recuperada en la orina y el 7% fue recuperada en las heces.⁸⁵ Aproximadamente el 74% de lorazepam glucurónico fue recuperado en la orina.⁸⁵

Ancianos

Los pacientes ancianos responden a dosis más bajas de benzodiazepina que los pacientes más jóvenes.⁸⁶

Insuficiencia renal

En estudios farmacocinéticos de dosis única en pacientes con grados de insuficiencia renal que varían desde deterioro leve hasta insuficiencia renal, no se han informado cambios importantes en la absorción, la depuración o la eliminación del lorazepam. La hemodiálisis no tuvo efectos significativos en la farmacocinética del lorazepam intacto, sin embargo, eliminó de forma sustancial el glucurónico inactivo del plasma.⁷⁵

Insuficiencia hepática

No se informaron cambios en la depuración de lorazepam en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (por ejemplo: hepatitis, cirrosis alcohólica).⁸⁷

Relación dosis-respuesta

Los niveles de plasmas de lorazepam son proporcionales a la dosis dada.⁸²

No hay evidencias de acumulación de lorazepam después de su administración oral durante

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

un máximo de seis meses.⁸⁸

5.3. Datos de seguridad preclínicos

Mutagénesis, Carcinogénesis, Fertilidad y Efectos Oculares

Glucoronide de Lorazepam, el mayor metabolito de lorazepam, no ha demostrado actividad en el SNC de los animales.

Carcinogénesis

No se documentaron indicios de potencial carcinogénico en ratas o ratones durante un estudio de 18 meses de duración con lorazepam Oral.^{89, 90}

Mutagénesis

Un estudio de la actividad mutagénica del lorazepam sobre la *Drosophila melanogaster* reveló que este agente no poseía actividad mutagénica.⁹¹

Deterioro de la fertilidad

Se efectuó un estudio de pre-implantación en ratas tratadas con lorazepam oral en dosis de 20 mg/kg y no se observó ninguna alteración de la fertilidad.⁹²

Efecto de los fármacos anestésicos y sedantes

La investigación no clínica ha demostrado que la administración de fármacos anestésicos y sedantes que bloquean los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) y/o potencian la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede aumentar la muerte celular neuronal en el cerebro y dar como resultado déficits a largo plazo en la cognición y el comportamiento de animales jóvenes cuando se administran durante el período de desarrollo máximo del cerebro. Según las comparaciones entre las especies no clínicas, se cree que el tiempo de vulnerabilidad del cerebro para estos efectos se correlaciona con las exposiciones humanas en el tercer trimestre de embarazo hasta el primer año de vida, pero se puede extender hasta aproximadamente los 3 años. Aunque la información sobre este efecto con lorazepam es limitada, ya que el mecanismo de acción incluye la potenciación de la actividad de GABA, es posible que ocurra un efecto similar. Se desconoce la importancia de estos hallazgos no clínicos para el uso humano.⁹⁴

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes**

AMPARAX Comprimidos Sublinguales 1 mg: ~~Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lactosa monohidrato.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

AMPARAX Comprimidos Sublinguales 2 mg: ~~Almidón de maíz, Celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lactosa monohidrato.~~ **De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.**

6.2. Período de eficacia

24 meses

6.3. Condiciones de almacenamiento

Conservar a menos de 25°C

6.4. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC ámbar y lamina de aluminio impresa en estuche de cartulina impreso o frasco de vidrio ámbar en estuche de cartulina impreso.

6.5 Precauciones especiales de eliminación y otros manejos

No aplica

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDS Versión ~~5.06.0~~

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.

Depto. Médico.

Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.

Teléfono: 2-22412035

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

7. REFERENCIAS

- 1 Justification for a Safety Labeling Decision: Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam, Temazepam: Angioedema, dated 09 October 2007.
- 2 Guilleminault C. Benzodiazepines, breathing, and sleep. *American Journal of Medicine*. 1990;88(supp3A):25S-28S.
- 3 Hall RCW, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol*. 1981;11:99S-104S.
- 4 Safra MJ, Godfrey PJ. Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *Lancet*. 1975;2:478-480.
- 5 Kanto J, Aaltonen L, Liukko P, et al. Transfer of lorazepam and its conjugate across the human placenta. *Acta Pharmacol et Toxicol*. 1980;47:130-134.
- 6 Whitelaw AG, Cummings AJ, McFadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *Br Med J*. 1981;282(6270):1106-1108.
- 7 Summerfield RJ, Nielsen MS. Excretion of lorazepam into breast milk. *Br J Anaesth*. 1985;57(10):1042-1043.
- 8 Anonymous: American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 1994;93(1):137-150.
- 9 McElhatton PR. The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol*. 1994;8(6):461-475.
- 10 Cobb CD, Anderson CB, Seidel DR. Possible interaction between clozapine and lorazepam. *Am J Psychiatry*. 1991;148(11):1606-1607.
- 11 Jackson CW, Marlowitz JS, Brewerton TD. Delirium associated with clozapine and benzodiazepine combinations. *Ann Clin Psychiatry*. 1995;7(3):139-141.
- 12 Samara EE, Granneman RG, Galen FW, et al. Effect of valproate on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of lorazepam. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:442-450.
- 13 Anderson GD, Gidal BE, Kantor ED, et al. Lorazepam-valproate interaction: studies in normal subjects and isolated perfused rat liver. *Epilepsia*. 1994;35(1):221-225.
- 14 Abernethy DR, Greenblatt DJ, Ameer B, et al. Probenecid impairment of acetaminophen and lorazepam clearance: direct inhibition of ether glucuronide formation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1985;234(2):345-349.
- 15 Kleindienst G, Usinger P. Diazepam sedation is not antagonised completely by aminophylline. *Lancet*. 1984;i:113.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

16 Niemand D, et al. Aminophylline inhibition of diazepam sedation: is adenosine blockade of GABA receptors the mechanism? *Lancet*. 1984;i: 463-464.

17 Henauer SA, et al. Theophylline antagonises diazepam-induced psychomotor impairment. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983; 25: 743-747.

18 Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *BMJ*. 1984;288:1135-1140.

19 Busto U, Sellers E, Naranjo C, et al. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med*. 1986;315(14):854-859.

20 Soni SD, Smith ED, Shah A, et al. Lorazepam withdrawal seizures: Role of predisposition and multidrug therapies. *Int Clin Psychopharmacol*. 1986;1:165-169.

21 Clare AW. Diazepam, alcohol, and barbiturate abuse. *BMJ*. 1971;4:340.

22 Busto UE, Romach MK, Sellers EM. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(1):51-57.

23 Petursson H, Lader MH. Withdrawal from long-term benzodiazepine treatment. *BMJ*. 1981;283:643- 645.

24 Martinez-Cano H, Vela-Bueno A, de Iceta M, et al. Benzodiazepine withdrawal syndrome seizures. *Pharmacopsychiat*. 1995;28:257-262.

25 Mandos LA, Rickels K, Cutler N. Placebo-controlled comparison of the clinical effects of rapid discontinuation of ipsapirone and lorazepam after 8 weeks of treatment for generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10:251-256.

26 Fialip J, Aumaitre O, Eschaliér A. Benzodiazepine withdrawal seizures: Analysis of 48 case reports. *Clin Neuropharmacol*. 1987;10(6):538-44.

27 De La Fuente JR, Rosenbaum A, Martin HR. Lorazepam-related withdrawal seizures. *Mayo Clin Proc*. 1980;55:190-192.

28 Van Steveninck AL, Wallnofer AE, Schoemaker RC, et al. A study of the effects of long-term use on individual sensitivity to temazepam and lorazepam in a clinical study. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:267-275.

29 Griffiths RR, Wolf B. Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. *J Clin Psychopharmacol*. 1990;10(4):237-243.

30 Preston KL, Wolf B, Guarino JJ, et al. Subjective and behavioral effects of diphenhydramine, lorazepam and methocarbamol: evaluation of abuse liability. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;262(2):707-720.

31 Orzack MH, Friedman L, Dessain E, et al. Comparative study of the abuse liability of alprazolam, lorazepam, diazepam, methaqualone, and placebo. *Int J Addictions*. 1988;23(5):449-467.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

- 32 Fontaine L: Justification document: Frequency estimates for lorazepam adverse reactions, 10 September 2001.
- 33 Warner L: Justification Document: Hypersensitivity, 27 July 2001.
- 34 Warner L: Justification Document: Anaphylaxis/anaphylactoid reaction, 23 July 2001.
- 35 Warner L: Justification Document: Syndrome of inappropriate ADH secretion, 27 July 2001.
- 36 Warner L: Justification Document: Hyponatremia, 30 July 2001.
- 37 Warner L: Justification Document: Hypothermia, 26 July 2001.
- 38 Warner L: Justification Document: Hypotension, 30 July 2001.
- 39 Warner L: Justification Document: Constipation, 27 July 2001.
- 40 Warner L: Justification Document: Increased bilirubin/jaundice, 23 July 2001.
- 41 Warner L: Justification Document: Increased liver function tests and increased alkaline phosphatase, 23 July 2001.
- 42 Warner L: Justification Document: Thrombocytopenia, 28 August 2001.
- 43 Warner L: Justification Document: Agranulocytosis, 28 August 2001.
- 44 Warner L: Justification Document: Pancytopenia, 28 August 2001.
- 45 Warner L: Justification Document: Extrapyramidal symptoms, 31 July 2001.
- 46 Warner L: Justification Document: Tremor, 27 July 2001.
- 47 Warner L: Justification Document: Vertigo, 30 July 2001.
- 48 Warner L: Justification Document: Dysarthria/slurred speech, 24 July 2001.
- 49 Warner L: Justification Document: Seizure/convulsion, 28 August 2001.
- 50 Warner L: Justification Document: Disinhibition, 25 July 2001.
- 51 Warner L: Justification Document: Euphoria, 23 July 2001.
- 52 Warner L: Justification Document: Coma, 24 July 2001.
- 53 Warner L: Justification Document: Suicidal ideation and suicide attempt, 31 July 2001.
- 54 Justification for a safety labeling decision: Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam and Temazepam: Impaired attention/concentration, dated 14-May-2008.
- 55 Justification for a safety labeling decision: Lorazepam, Lormetazepam, Oxazepam and Temazepam: Balance disorder, dated 22-May-2008.
- 56 Warner L: Justification Document: Anxiety, 31 July 2001.
- 57 Warner L: Justification Document: Agitation, 25 July 2001.
- 58 Warner L: Justification Document: Excitability, 25 July 2001.
- 59 Warner L: Justification Document: Hostility, 26 July 2001.
- 60 Warner L: Justification Document: Rage and aggression, 25 July 2001.
- 61 Warner L: Justification Document: Change in libido and sexual arousal, 25 July 2001.
- 62 Warner L: Justification Document: Hallucinations, 27 July 2001.
- 63 Warner L: Justification Document: Drowsiness/sedation, 30 July 2001.
- 64 Warner L: Justification Document: Fatigue, 26 July 2001.
- 65 Warner L: Justification Document: Ataxia, 20 July 2001.
- 66 Warner L: Justification Document: Confusion, 24 July 2001.
- 67 Warner L: Justification Document: Impotence, 24 July 2001.
- 68 Warner L: Justification Document: Anorgasmia, 25 July 2001.
- 69 Warner L: Justification Document: Respiratory depression, 31 July 2001.
- 70 Warner L: Justification Document: Apnea, 28 August 2001.
- 71 Warner L: Justification Document: Worsening of obstructive pulmonary diseases, 28 August 2001.
- 72 Warner L: Justification Document: Alopecia, 25 July 2001.
- 73 Serfaty M, Masterton G. Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s. *Br J Psychiatry*. 1993;163:386-393.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

- 74 Vlachos P, Kentarchou P, Poulos L, et al. Lorazepam poisoning. *Toxicol Lett.* 1978;2:109-110.
- 75 Morrison G, Chiang ST, Koepke HH. Effect of renal impairment and hemodialysis on lorazepam kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1984;35(5):646-652.
- 76 Hojer J, Baehrendtz S. The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. *Acta Med Scand.* 1988;224:357-365.
- 77 O'Sullivan GF, Wade DN. Flumazenil in the management of acute drug overdosage with benzodiazepines and other agents. *Clin Pharmacol Ther.* 1987;42:254-259.
- 78 Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther.* 1992;14(2):292-305.
- 79 Goodchild CS. Gaba receptors and benzodiazepines. *Br J Anaesth.* 1993;71:127-33.
- 80 Paul SM, Syapin PJ, Paugh BA, et al. Correlation between benzodiazepine receptor occupation and anticonvulsant effects of diazepam. *Nature.* 1979;281:688-689.
- 81 Facklam M, Schoch P, Bonetti E, et al. Relationship between benzodiazepine receptor occupancy and functional effects in vivo of four ligands of differing intrinsic efficacies. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;261(3):1113-1121.
- 82 Greenblatt DJ, Shader RI, Franke K, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous intramuscular, and oral lorazepam in humans. *J Pharm Sci.* 1979;68(1):57-63.
- 83 Greenblatt DJ, Divoll M, Harmatz J, et al. Pharmacokinetic comparison of sublingual lorazepam with intravenous, intramuscular, and oral lorazepam. *J Pharm Sci.* 1982;71(2):248-252.
- 84 Fluck ER. The binding of lorazepam (Wy-4036) to the proteins of human plasma. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR 8011, 1980.
- 85 Greenblatt DJ, Schillings RT, Kyriakopoulos AA, et al. Clinical pharmacokinetics of lorazepam. I. Absorption and disposition of oral ¹⁴C-lorazepam. *Clin Pharmacol Ther.* 1976;20(3):329-341.
- 86 Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical Pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly: Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet.* 1991;21:165-177.
- 87 Wilkinson GR. The effects of liver disease and aging on the disposition of diazepam, chlorodiazepoxide, oxazepam, and lorazepam in man. *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1978;274:56-74.
- 88 Greenblatt DJ, Knowles JA, Comer WH, et al. Clinical pharmacokinetics of lorazepam. IV. Longterm oral administration. *J Clin Pharmacol.* 1977;17:495-500.
- 89 Hudyma GM. WY-04036 80-week carcinogenic study in mice drug diet. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR 05764, 1976.
- 90 Tucker WE. Histopathology report chronic drug safety study 78-weeks WY-04036 rats. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR 04440, 1973.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMPARAX COMPRIMIDOS SUBLINGUALES 1 mg

91 Filippova LM, Rapoport IA, Shapiro YL, et al. Mutagenic activity of psychotropic preparations. *Genetica*. 1975;11(6):77-82.

92 Owen G. WY-04036 reproductive study in rats. Wyeth-Ayerst Laboratories GTR 00930, 1967.

93 2.5 Clinical Overview to Support Updates to Sections 4.4 and 4.5 of the Core Data Sheet, May 2017.

94. 2.4 Non Clinical Overview to Support Lorazepam CDS update for neuronal death, June 2018.

