



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

3579

BUENOS AIRES, 18 JUN 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002869-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto TRANXILIUM DIGEST / CLORAZEPATO DIPOTÁSICO - SULPIRIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA, 5 mg - 50 mg, autorizado por el Certificado N° 33.265.

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

Que a fojas 53 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

M?

g



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 3579

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 30, 32 a 40 y 42 a 50, desglosando de fojas 22 a 30, para la Especialidad Medicinal denominada TRANXILIUM DIGEST / CLORAZEPATO DIPOTÁSICO - SULPIRIDA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DOBLE CAPA 5 mg - 50 mg, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 33.265 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-002869-12-2

DISPOSICIÓN N° 3579

nc

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



3579

## PROYECTO DE PROSPECTO

**TRANXILIUM DIGEST®**  
**CLORAZEPATO DIPOTÁSICO 5 mg - SULPIRIDA 50 mg**  
**Comprimidos doble capa- vía oral**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (PSI Lista IV)

INDUSTRIA ARGENTINA

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido doble capa contiene:

Clorazepato dipotásico

5 mg

Sulpirida

50 mg

*Excipientes:* Almidón de maíz 52,96 mg; Gelatina 2,00 mg; Talco 7,96 mg; Estearato de magnesio 5,12 mg; Celulosa microcristalina 145,20 mg; Eritrosina laca aluminica 41% 0,48 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,80 mg; Lactosa monohidrato 50,48 mg.

*"Este medicamento contiene eritrosina como colorante".*

NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA

**ACCION TERAPEUTICA**

Ansiolítico. Neuroléptico atípico.

**INDICACIONES**

Tratamiento sintomático a corto plazo de los trastornos somatomorfos (excepto trastornos de conversión, trastornos por dolor, hipocondría, trastorno dismórfico corporal) según la clasificación del DSM IV.

**ACCION FARMACOLOGICA**

El clorazepato dipotásico es un ansiolítico que pertenece al grupo benzodiazepínico y sus propiedades farmacológicas son las de este grupo: ansiolítico, sedante, hipnótico, anticonvulsivante, miorrelajante y amnésico. Sus efectos están ligados a una acción agonista específica sobre el receptor central a benzodiazepinas (BZ) que forma parte del complejo de receptores macromoleculares GABA-OMEGA (también llamado BZD<sub>1</sub> y BZD<sub>2</sub>) que modulan la apertura de los canales del cloro.

La sulpirida es una benzamida sustituida estructuralmente distinta de los neurolépticos clásicos que, en contraste con estos últimos, se une y bloquea selectivamente los receptores dopaminérgicos D2 y D3 centrales y periféricos con escasa afinidad por otros receptores en el sistema nervioso. La sulpirida presenta a dosis bajas propiedades desinhibitorias. Interfiere en la transmisión nerviosa dopaminérgica cerebral y ejerce de este modo (a bajas dosis) una acción activadora que simula un efecto dopaminomimético, sobre todo a nivel de las estructuras hipotálamicas, lo cual explica su efecto sobre las enfermedades psicosomáticas. Actuando sobre los receptores D2 periféricos, la sulpirida incrementa la motricidad gastrointestinal (efecto proquinético), inhibe la secreción de gastrina y presenta un efecto antiemético y antivertiginoso. Al igual que otros neurolépticos, aunque con una frecuencia significativamente más baja, la sulpirida puede producir reacciones extrapiramidales. A nivel hipofisario induce la liberación de prolactina.

**Farmacocinética**

Luego de su administración oral, el clorazepato dipotásico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. La mayor parte del clorazepato (alrededor del 80%) es convertido en N-desmetildiazepam (nordiazepam), su principal metabolito activo que tiene una vida media mayor que la

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSSANCOPI VAXENTIS TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° .....

BELEN JUSTI TISCORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

Industria Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

Página 1 de 9

**SANOFI**

de la molécula madre (entre 30 y 150 horas). La hidroxilación del desmetildiazepam produce otro metabolito activo: el oxazepam. El clorazepato y sus metabolitos aparecen rápidamente en la sangre circulante. El pico plasmático máximo se logra en una hora. La unión a proteínas es del 97%.

El clorazepato y el N-desmetildiazepam son metabolizados en el hígado y excretados por la orina en forma de conjugados inactivos.

Las benzodiazepinas atraviesan la barrera placentaria y se excretan por la leche materna.

La sulpirida se absorbe lenta e incompletamente luego de su administración oral, presentando una biodisponibilidad por esta vía del 25 a 35%. El pico plasmático de una dosis oral de 50 mg ocurre a las 4,5 horas ( $T_{max}$ ) y es 0,25 mg/ml ( $C_{max}$ ). La sulpirida se distribuye en forma generalizada, preferentemente en el hígado y los riñones; a nivel encefálico la concentración es mayor en la hipófisis. El porcentaje de unión a las proteínas séricas de la sulpirida es menor del 40% y el coeficiente de distribución entre los eritrocitos y el plasma es de 1. El volumen aparente de distribución en el equilibrio de la sulpirida es de 0,94 l/kg. El pasaje a la leche materna es de 1:1000 la dosis administrada. La eliminación de la sulpirida sigue una cinética lineal con un  $t_{1/2\beta}$  de 7 hs. Entre un 50 y un 70% de la sulpirida administrada por vía oral se elimina en forma inalterada en las heces, probablemente debido a su escasa absorción por esta vía de administración. La sulpirida es escasamente metabolizada, siendo su principal metabolito la [N-(1-etil-2-pirrolidinil-5-oxo)metil]-5-sulfamil-1-2-anisamida. La excreción es principalmente renal (el 92 % de la sulpirida administrada por vía intramuscular). La vida media de eliminación es de 7 horas. El escaso metabolismo de la sulpirida sumado al hecho que su principal mecanismo de eliminación es la excreción renal, explica que esta droga se acumule en pacientes con insuficiencia renal.

### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis habitual es de 1 comprimido 2 a 3 veces por día (clorazepato dipotásico 5 a 15 mg/día y sulpirida 50 a 150 mg/día).

Duración del tratamiento: debe ser lo más corto posible y no debe exceder de 4 a 12 semanas incluido el período de disminución progresiva de la dosis durante varias semanas.

En los ancianos y pacientes con insuficiencia renal o hepática debe administrarse la mitad de la dosis habitual para los adultos.

### CONTRAINDICACIONES

Antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Hipersensibilidad conocida a las benzodiazepinas y los neurolépticos.

Tumores dependientes de la prolactina, por ejemplo, prolactinomas de la glándula pituitaria y cáncer de mama.

Asociación con levodopa (véase: "Interacciones").

En pacientes con feocromocitoma debido a que puede causar una crisis hipertensiva, probablemente relacionada con la liberación de catecolaminas desde el tumor.

Insuficiencia respiratoria severa (descompensada).

Síndrome de apnea del sueño.

Insuficiencia hepática grave (riesgo de encefalopatía).

Galactosemia congénita, síndrome de mala absorción de glucosa o galactosa o déficit de lactasa (véase: "Advertencias").

Alcohol (véase: "Interacciones").

Embarazo y lactancia.

Niños menores de 30 meses.

**SANOFI - AVENTIS**  
BELEN JUST TISCORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

Sanofi-Aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Sanofi-Aventis

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° 1111/11

MS



3 5 7 9



Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado; puede usarse en pacientes con glaucoma de ángulo abierto que reciben el tratamiento adecuado.

Miastenia gravis.

Antiparkinsonianos dopaminérgicos (Véase: "Interacciones")

No debe emplearse en casos en los cuales la estimulación de la motilidad gastrointestinal pueda ser peligrosa, como ser la presencia de hemorragia gastrointestinal, obstrucción mecánica o perforación intestinal, ni en pacientes epilépticos o que reciban otras drogas con probabilidad de generar reacciones extrapiramidales ya que pueden incrementarse la frecuencia y/o severidad de las crisis o de las reacciones extrapiramidales.

### ADVERTENCIAS

Evaluar la relación riesgo-beneficio del tratamiento en los casos de: antecedentes de convulsiones o epilepsia, hipoalbuminemia, miastenia gravis, enfermedades orgánico-cerebrales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa, apnea del sueño, antecedentes de abuso de sustancias.

### Abuso y drogadependencia

El tratamiento con benzodiazepinas puede llevar al desarrollo de dependencia física y psíquica.

Distintos factores intervienen en su desarrollo: duración del tratamiento, dosis, uso combinado con otras drogas como psicotrópicos, ansiolíticos, hipnóticos, combinación con alcohol, antecedentes personales de dependencia medicamentosa o no. Luego del cese abrupto del tratamiento con clorazepato, se registraron síntomas de abstinencia como insomnio, cefaleas, ansiedad marcada, mialgias, tensión muscular, irritabilidad ocasional, agitación y trastornos confusionales. En casos excepcionales pueden ocurrir temblores, alucinaciones y crisis convulsivas.

La duración del tratamiento no debe exceder de 4 a 12 semanas y su discontinuación debe realizarse progresivamente (de algunos días a algunas semanas). El cese abrupto de TRANXILIUM DIGEST® puede originar síntomas de abstinencia.

El uso prolongado de TRANXILIUM DIGEST® puede desarrollar tolerancia a sus efectos farmacológicos.

TRANXILIUM DIGEST® puede ocasionar amnesia anterógrada, especialmente cuando se administra antes de acostarse y cuando la duración del sueño es corta.

Las benzodiazepinas ansiolíticas no deberían utilizarse como tratamiento primario de la depresión o trastornos psicóticos.

**Prolongación del intervalo QT:** la sulpirida prolonga en forma dosis dependiente el intervalo QT. Este efecto potencializa el riesgo de aparición de arritmias ventriculares graves, como la torsión de puntas. Por lo tanto, antes de la administración de sulpirida y dependiendo de la condición clínica del paciente, se recomienda monitorear los factores que podrían favorecer el desarrollo de este trastorno del ritmo, tales como: bradicardia  $\leq 55$  latidos/min, trastornos hidroelectrolíticos (particularmente hipokalemia), prolongación congénita del intervalo QT, tratamiento concomitante con medicación que pudiera inducir bradicardia  $< 55$  latidos/min, hipokalemia, retardo en la conducción intracardíaca o prolongación del intervalo QT (véase: "Interacciones"). Siempre que fuera posible se recomienda la realización de un electrocardiograma (ECG) antes de la administración de sulpirida.

**Accidente cerebrovascular:** en ensayos clínicos randomizados, llevados a cabo en población anciana tratados por demencia con ciertos antipsicóticos atípicos; se observó un incremento de 3 veces en el riesgo de eventos cerebrovasculares. Se desconoce hasta el presente el mecanismo responsable de tal incremento del riesgo. Un incremento de riesgo con otros antipsicóticos y/o en otras poblaciones no podría descartarse. La sulpirida debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de accidente cerebrovascular.

SANOFI - AVENTIS  
BELEN JUSTI SCORNI  
ASUNTOS REGULATORIOS

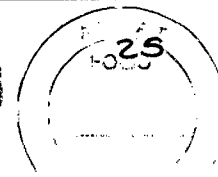
Sanofi Aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
N° 123456789

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° 123456789

MS



3579



-Como con otros neurolépticos, puede presentarse Síndrome Neuroléptico Maligno, una complicación potencialmente fatal, caracterizada por hipertermia, rigidez muscular y disfunción autonómica, En caso de hipertermia de origen desconocido, TRANXILIUM DIGEST® debería ser interrumpido.

- Cuando el tratamiento neuroléptico es absolutamente necesario en pacientes con enfermedad de Parkinson, la sulpirida debe ser utilizada con precaución .

- En niños, la eficacia y seguridad de sulpirida no ha sido ampliamente investigada. Por lo tanto, se debe tener precaución al ser prescrita en niños.

Existe riesgo potencial de causar daño fetal cuando el TRANXILIUM DIGEST® es administrado a mujeres embarazadas

Debido a sus efectos depresores sobre el sistema nervioso central, los pacientes tratados deben ser prevenidos de participar en áreas de riesgo o actividades que requieren un alerta mental completa, como operar maquinarias o manejar vehículos.

Debido a la presencia de lactosa en la composición del TRANXILIUM DIGEST® este medicamento se encuentra contraindicado en pacientes que presentan galactosemia congénita, síndrome de malabsorción de glucosa o galactosa o déficit de lactasa.

#### **Pacientes ancianos con demencia:**

Los pacientes ancianos con demencia relacionada a psicosis tratados con drogas antipsicóticas tienen un riesgo aumentado de muerte. Aunque las causas de muerte en ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecieron ser de naturaleza cardiovascular (por ej.: insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ej.: neumonía). Estudios observacionales sugieren que, así como sucede con las drogas antipsicóticas atípicas, el tratamiento con drogas antipsicóticas convencionales puede aumentar la mortalidad.

La dimensión en la cual los hallazgos de mortalidad incrementada en estudios observacionales pueda ser atribuida a la droga antipsicótica en contraposición a alguna (s) característica (s) de los pacientes no está clara.

#### **Tromboembolismo venoso:**

Han sido informados casos de tromboembolismo venoso a veces fatales, con drogas antipsicóticas. Por lo tanto, TRANXILIUM DIGEST® debería ser usado con precaución en pacientes con factores de riesgo para tromboembolismo (véase: "Reacciones Adversas").

#### **PRECAUCIONES**

No debe administrarse como tratamiento en depresión o psicosis.

Debido a la existencia de reportes de hiperglucemia en pacientes tratados con antipsicóticos atípicos, en pacientes diabéticos o con factores de riesgo para diabetes mellitus que reciban sulpirida debe monitorearse el control glucémico.

En caso de insuficiencia renal, la dosis debe ser disminuida.

En los pacientes ancianos, como con otros neurolépticos, la sulpirida debe ser utilizada con un cuidado particular.

En pacientes con insuficiencia hepática, el ajuste posológico puede ser necesario. En caso de insuficiencia hepática, el uso de benzodiazepinas puede causar una encefalopatía. Se debe realizar un estricto control médico en estas indicaciones.

En los pacientes con insuficiencia respiratoria, el efecto depresor de las benzodiazepinas debe ser tomado en cuenta (la exacerbación de la hipoxia puede desencadenar por sí misma un cuadro de ansiedad que justifique su admisión en una unidad de cuidados intensivos). Se debe realizar un estricto control médico en esta indicación.

El cese abrupto del tratamiento puede desencadenar el desarrollo de síntomas de abstinencia (advertir al paciente acerca de la discontinuación progresiva del tratamiento durante varias semanas).

SANOFI - AVENTIS  
BELEN JUSTI TISCORNIA

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2 TRANXILIUM DIGEST® rev004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° .....

M3

Sanofi-Aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico  
Página 4 de 9



3579

26

Las benzodiazepinas como el clorazepato pueden exacerbar los síntomas de miastenia y su uso no es recomendable; si el profesional médico decidiera utilizarlas en presencia de dicha condición, se recomienda un control y monitoreo estricto del paciente.

La discontinuación brusca del tratamiento con benzodiazepinas puede llevar al desarrollo de síndrome de abstinencia; se sugiere advertir al paciente frente a esta posibilidad y proceder al retiro gradual de la medicación (a lo largo de varias semanas).

No se recomienda la ingesta de alcohol bajo ninguna forma mientras se estén administrando benzodiazepinas.

En niños particularmente, la duración del tratamiento debe ser corta.

Los neurolépticos pueden disminuir el umbral epileptógeno y en algunos casos se han reportado convulsiones en pacientes tratados con sulpirida (véase: "Reacciones Adversas"). En consecuencia, los pacientes epilépticos o con antecedentes de epilepsia tratados con TRANXILIUM DIGEST® deben ser monitoreados estrechamente.

No utilizar en los pacientes que presentan enfermedad de Parkinson.

Debe tenerse precaución en su utilización en pacientes con tumores prolactinodependientes.

Los pacientes ancianos presentan una sensibilidad mayor a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales por lo cual requieren un control más estricto del tratamiento.

En pacientes con comportamiento agresivo o con impulsos agresivos, sulpirida podría ser administrada conjuntamente con sedante.

Se han reportado leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con antipsicóticos, incluyendo TRANXILIUM DIGEST®. Infecciones inexplicables o fiebre pueden ser evidencia de discrasia sanguínea (Léase "Reacciones Adversas") y requieren investigación hematológica inmediata.

### Interacciones medicamentosas

#### Asociaciones contraindicadas

Levodopa: antagonismo recíproco de los efectos entre la levodopa y los neurolépticos.

#### Asociaciones no recomendadas:

Con todas aquellas medicaciones que podrían prolongar el intervalo QT o inducir torcidas de punta (véase: "Advertencias"); tales como:

- Medicaciones bradicardizantes:  $\beta$ -bloqueantes, antagonistas del calcio bradicardizantes (diltiazem, verapamilo); clonidina, guanfacina, digitálicos.
- Medicaciones inductoras de hipokalemia: diuréticos hipokalemiantes, laxantes estimulantes del tránsito, anfotericina B intravenosa, glucocorticoides, tetracosáctidos. En todos los casos deberá corregirse la hipokalemia.
- Antiarrítmicos Clase Ia: quinidina, disopiramida.
- Antiarrítmicos Clase III: amiodarona, sotalol.

Cuando TRANXILIUM DIGEST® se asocia con drogas miorelajantes como los bloqueantes neuromusculares o miorelajantes periféricos, existen efectos aditivos.

El riesgo de desarrollar el síndrome de abstinencia es mayor si se asocian con otras benzodiazepinas, como ansiolíticos o hipnóticos.

La combinación de TRANXILIUM DIGEST® con bebidas alcohólicas o drogas que contengan alcohol debe ser evitada debido al aumento del efecto sedativo.

Clozapina: El riesgo de colapso, con paro respiratorio y cardíaco se encuentra incrementado con la combinación de clozapina y benzodiazepinas.

SANOFI - AVENTIS  
BELEN JUST TISCORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

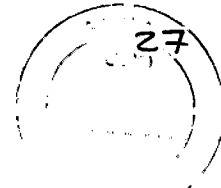
sanofi-aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacovigilancia  
Co-Director Técnico

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N°.....

MB



3579



Otras medicaciones como pimozida, sultoprida, haloperidol, tioridazina, metadona, antidepresivos tipo imipramina (tricíclicos), litio, bepridil, cisaprida, eritromicina IV, vincamina IV, halofantrina, pentamidina, sparfloxacina.

#### **Asociaciones a ser consideradas**

Agentes antihipertensivos: existe un riesgo mayor de presentar hipotensión ortostática (efecto aditivo) al utilizar en forma conjunta sulpirida y drogas antihipertensivas.

Depresores del SNC incluyendo narcóticos, analgésicos, antihistamínicos sedativos H1, barbitúricos, benzodiazepinas y otros ansiolíticos, clonidina y derivados.

Antiácidos y sucralfato: la absorción de sulpirida disminuye luego de la coadministración. Por ese motivo, la sulpirida debe administrarse al menos dos horas antes de la administración de estos medicamentos.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos en la fertilidad**

El clorazepato dipotásico no alteró los índices de fertilidad y la capacidad reproductiva en animales cuando fue administrado en conejos y en ratones. Se observó disminución de la fertilidad asociada al efecto farmacológico de la sulpirida (efecto mediado por prolactina) en animales tratados con sulpirida. Los estudios en animales no indicaron hasta el presente efectos deletéreos directos o indirectos respecto al embarazo, desarrollo embrio-fetal y/o desarrollo postnatal.

#### **Embarazo**

La experiencia acumulada en humanos es muy limitada respecto a mujeres expuestas a sulpirida durante la gestación. En la casi totalidad de los casos de trastornos fetales o neonatales reportados en el contexto de empleo de sulpirida durante el embarazo; fue posible hallar explicaciones alternativas más probables. No obstante, **no se recomienda, debido a la limitada evidencia, la utilización de sulpirida durante el embarazo.**

Los recién nacidos expuestos a antipsicóticos, incluyendo TRANXILIUM DIGEST®, durante el tercer trimestre del embarazo, presentan riesgo de reacciones adversas incluyendo síntomas extrapiramidales y/o de discontinuación que pueden variar en severidad y duración posterior a la administración (Léase "Reacciones Adversas"). Han habido reportes de agitación, hipertonía, temblor, somnolencia, dificultad respiratoria, trastornos de la alimentación. Consecuentemente, los recién nacidos deben ser cuidadosamente monitoreados.

Las sustancias que componen TRANXILIUM DIGEST® atraviesan la barrera placentaria, existiendo un aumento en el riesgo de malformaciones congénitas.

Se debe tener en cuenta que un bebé nacido de una madre que estaba recibiendo benzodiazepinas puede estar en riesgo de padecer síntomas de abstinencia en el período postnatal. Ha sido sugerido pero no confirmado un efecto teratogénico para ciertas benzodiazepinas en base a estudios epidemiológicos, por lo que es conveniente evitar la prescripción de estas drogas durante los 3 primeros meses de embarazo. Se informaron hipotonía neonatal y distress respiratorio en los recién nacidos de madres que habían recibido.

Se recomienda evitar el uso de TRANXILIUM DIGEST® durante toda la duración del embarazo.

#### **Lactancia**

En mujeres que amamantan, sulpirida ha sido encontrada en la leche materna. Debido a esto, las mujeres que reciben TRANXILIUM DIGEST® no deben amamantar durante el tratamiento.

**Empleo en pediatría** SANOFI - AVENTIS  
BELEN JUSTI TISCORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

Sanofi-Aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° .....

Su seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

**Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.**

Incluso cuando se utiliza según lo recomendado, la sulpirida puede causar sedación y, por ende, la capacidad para la conducción de vehículos y el operar maquinarias puede ser alterada (véase: "Reacciones Adversas").

**REACCIONES ADVERSAS**

El listado de reacciones adversas clasificadas por aparato y por frecuencia, se presenta a continuación. Se califica como frecuentes a las que se presentan con una frecuencia mayor del 10% ; ocasionales a las que se observan entre un 1 y un 10% de los casos, raras a las que presentan una frecuencia menor del 1% y de frecuencia desconocida (no pueden ser estimadas con los datos disponibles) .

Se resaltan aquellas que requieren atención médica. Las restantes sólo la requieren si son persistentes o resultan muy molestas.

- Aumento de las enzimas hepáticas

**Reacciones adversas frecuentes.**

- *Sistema nervioso central*: sedación, somnolencia, mareos, cefaleas.
- *Gastrointestinales*: sequedad de boca, constipación, diarrea; aumento de la enzimas hepáticas.

**Reacciones adversas ocasionales.**

- *Sistema nervioso central*: confusión, insomnio, síncope, mareos, acatisia.
- *Reproductivas y Endócrino metabólicas relacionados a hiperprolactinemia*: amenorrea, galactorrea, ginecomastia, aumento del volumen mamario, dolor mamario, disfunción orgásmica y eréctil.
- *Gastrointestinales*: náuseas, vómitos, aumento de la salivación.
- *Cardiovasculares*: taquicardia, palpitaciones, hipotensión ortostática, alargamiento del intervalo QT, torsión de puntas; taquicardia ventricular que podría desencadenar en fibrilación o paro cardíaco; muerte súbita (véase: "Advertencias")
- *Órganos de los sentidos*: visión borrosa.
- *Músculo esqueléticos*: rigidez, temblor.
- *Piel y tejido celular subcutáneo*: dermatitis, alergia, rash máculo-papular.
- *Trastornos vasculares*: Tromboembolismo venoso, incluyendo embolismo pulmonar, en algunos casos fatales, y trombosis venosa profunda (véase: "Advertencias")
- *Otros*: congestión nasal, aumento de peso; síndrome neuroléptico maligno lo cual representa una complicación potencialmente fatal.

**Reacciones adversas raras.**

- *Sistema nervioso central*: distonía, irritabilidad, dificultades de la concentración, anorexia, trastornos de la memoria, pérdida de la coordinación, fatiga, síncope, sedación, confusión del lenguaje, disartria, hipotensión ortostática de origen vegetativo. Se han reportado convulsiones (véase: "Precauciones").
- *Síndrome extrapiramidal y síntomas relacionados*:
  - parkinsonismo y síntomas relacionados: temblor, hipertonía, hipokinesia, hypersalivación.

SANOFI - AVENTIS  
BELEN JUST TISCORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

Sanofi-Aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Responsable

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° 6611/11



3579

29

- disquinesia aguda y distonía (tortícolis espasmódica, crisis oculógira, trismos) – akatisia. Estos síntomas son, generalmente, reversibles con la administración de medicamentos antiparkinsonianos.
- *Disquinesia tardía*: es un síndrome caracterizado por la aparición de movimientos rítmicos, involuntarios, rítmicos en la lengua y/o la cara que se han reportado con el uso de todos los neurolépticos, luego de la administración de más de tres meses. La medicación antiparkinsoniana es inefectiva o puede inducir agravamiento de los síntomas.
- *Órganos de los sentidos*: diplopía.
- *Músculo esqueléticos*: debilidad.
- *Piel*: ictericia, prurito.
- *Genitourinarios*: Trastornos de la libido, trastornos menstruales, incontinencia y retención urinaria.

#### Reacciones adversas de frecuencia desconocida:

- *Trastornos sanguíneos y linfáticos*: Leucopenia, neutropenia y agranulocitosis (Léase "Precauciones")
- *Embarazo, puerperio y condiciones perinatales*: Síndrome de abstinencia neonatal (Léase: "Embarazo")

Pueden ocurrir reacciones paradójales como irritabilidad, agresividad, excitación, confusión, espasticidad muscular, trastornos del sueño, alucinaciones y otros efectos adversos de la conducta, en estos casos debe ser discontinuado. Algunas personas con trastornos limítrofes de la personalidad y con antecedentes de conducta agresiva, abuso de alcohol u otras sustancias, registran riesgo de padecer estos eventos.

En los pacientes tratados, pueden observarse cambios en el electroencefalograma y en el electrocardiograma.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones de la sobredosis con clorazepato dipotásico incluyen somnolencia, confusión, trastornos de la coordinación, hipotonía y coma. Como con otras benzodiazepinas se informaron muertes por sobredosis, asociadas o no con otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol.

La experiencia con sulpirida en sobredosis es limitada. La sobredosis de sulpirida se puede manifestar por crisis disquinéticas (tortícolis espasmódica, protusión de la lengua, trismus), parkinsonismo grave y coma, alargamiento del intervalo QT. No existe antídoto específico para la sulpirida. El tratamiento consiste en control de las funciones vitales, medidas de sostén y sintomáticas; debido al riesgo de prolongación del intervalo QT y eventuales arritmias ventriculares, deberá monitorearse estrictamente la función cardíaca hasta la completa recuperación del paciente. La sulpirida puede eliminarse en parte por hemodiálisis.

Si ocurren síntomas extrapiramidales severos, deben administrarse anticolinérgicos.

En caso de producirse síntomas extrapiramidales severos deberían administrarse anticolinérgicos.

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

SANOFI-AVENTIS  
BELEN JUST TISCORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

Sanofi-Aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Co-Director Técnico

ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIMUM DIGEST\_sav004/Dic11 – Aprobado por Disposición N° .....



3579

30



**Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación:** luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado. Purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.). La hemodiálisis tiene valor limitado en el tratamiento de la sobredosis.

El flumazenil es un antagonista específico de los receptores de las benzodiazepinas, que está indicado para revertir completa o parcialmente los efectos sedantes de las benzodiazepinas y puede usarse en los casos conocidos o sospechosos de sobredosis de benzodiazepinas. Previamente a su administración se deben asegurar la vía intravenosa y la ventilación pulmonar. Estos pacientes tratados con flumazenil deben ser monitoreados un tiempo más prolongado debido al riesgo del retorno de la sedación, o de la depresión respiratoria u otros efectos residuales. El médico tratante debe tener en cuenta que el tratamiento con flumazenil también aumenta el riesgo de desencadenar crisis convulsivas, especialmente en los usuarios de benzodiazepinas.

#### PRESENTACIONES

Envases con 30, 50 y 500 comprimidos (el último para Uso Hospitalario).

#### CONDICIONES DE CONSERVACIÓN y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15° y 30°C), protegido de la luz.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

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

**Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por el médico.**

**Salvo expresa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento  
durante el embarazo.**

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 33265

Elaborado en Tomkinson 2054 (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, ARGENTINA.

Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico- Farmacéuticas.

**sanofi-aventis Argentina S.A.**

Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11- Aprobado por  
Disposición N° .....**

**SANOFI - AVENTIS**  
BELEN JUSTINIS CORNIA  
ASUNTOS REGULATORIOS

sanofi-aventis Argentina S.A.  
Fernando H. Acosta  
Farmacéutico  
Lic. en Industrias Bioquímico- Farmacéuticas

**ÚLTIMA REVISIÓN: CCSI V7/CCSI V4.2\_TRANXILIUM DIGEST\_sav004/Dic11 - Aprobado por Disposición N° .....**