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

DISPOSICIÓN N° 3743

BUENOS AIRES, 29 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019286-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; 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 NOZINAN - NOZINAN MINOR / LEVOMEPROMAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2 mg; 25 mg; 100 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/ml; GOTAS 1 g/100 ml, autorizado por el Certificado N° 22.503.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 119 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

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

DISPOSICIÓN N° 3743

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 65 a 75, 77 a 87 y 89 a 99, desglosando de fojas 65 a 75, para la Especialidad Medicinal denominada NOZINAN - NOZINAN MINOR / LEVOMEPROMAZINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 2 mg; 25 mg; 100 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE 25 mg/ml; GOTAS 1 g/100 ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 22.503 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 Nº 1-0047-0000-019286-11-2

DISPOSICIÓN Nº 3743

nc

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

SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

NOZINAN®
LEVOMEPROMAZINA
Comprimidos recubiertos de 2, 25 y 100 mg – vía oral
Solución inyectable 25 mg/ml – Vía I.M.

NOZINAN® MINOR
LEVOMEPROMAZINA
Solución Oral (Gotas) 1g/100ml – vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (PSI Lista IV)

Industria brasileña: Solución Inyectable y Gotas
Industria argentina: Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN
Comprimidos recubiertos
- *Cada comprimido recubierto de 2 mg contiene:*

Maleato de levomepromazina:2,7 mg (equivalente a 2 mg de base)
Excipientes: Aerosil 200: 1 mg, almidón de maíz: 20,5 mg, Avicel PH 101: 5 mg, dextrina: 10 mg, estearato de magnesio: 0,8 mg, hipromelosa 5-6 cp: 0,78 mg, lactosa monohidrato: 60 mg, Macrogol *20.000:* 0,26 mg.
- *Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:*

Maleato de levomepromazina: 33,8 mg (equivalente a 25 mg de base)
Excipientes: Alcohol 96 % (v/v): 0,033 ml, almidón de maíz: 58,7 mg, dextrina: 15 mg, estearato de magnesio: 2,5 mg, hipromelosa (HPMC 5-6 cp): 2,25 mg, lactosa monohidrato: 122,5 mg, Macrogol *20000*: 0,75 mg, sílice coloidal: 17,5 mg, agua desmineralizada: c.s.
- *Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:*

Maleato de levomepromazina: 135 mg (equivalente a 100 mg de base)
Excipientes: Alcohol 96 % (v/v): 0,0572 ml, almidón de maíz: 90 mg, dextrina: 30 mg, estearato de magnesio: 7,5 mg, hipromelosa (HPMC 5-6 cp): 3,9 mg, lactosa monohidrato: 205 mg, macrogol *20000*: 1,3 mg, sílice coloidal: 32,5 mg, agua desmineralizada c.s.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.
Solución inyectable I.M.
Cada mililitro contiene:
Levomepromazina clorhidrato: 28 mg (equivalente a 25 mg de levomepromazina base)
Excipientes: ácido ascórbico: 1 mg, cloruro de sodio: 6,50 mg, sulfito de sodio anhidro: 0,50 mg, agua para inyectables: c.s.
Solución oral (gotas)
Cada 100 ml de solución contiene:
Levomepromazina clorhidrato: 1,111 g (equivalente a 1 g de levomepromazina base)
Excipientes: Ácido ascórbico: 1 g, ácido cítrico: 2 g, alcohol etílico *95º*: 1 g, caramelo: 1 g, esencia de naranjas dulces desterpenadas: 0,01 g, glicerina oficial: 20 g, sacarosa: 20 g, vainillina: 0,018 g, agua purificada, c.s.
Cada gota contiene 0,25 mg de levomepromazina base.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

SANOFI

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antipsicótico neuroléptico.
Código ATC: N05AA02

INDICACIONES
Comprimidos recubiertos de 2 mg
Tratamiento sintomático de corta duración de la ansiedad, en caso de ineficacia de las terapéuticas habituales.
Comprimidos recubiertos de 25 mg, de 100 mg y solución oral (gotas), en adultos
- Estados psicóticos agudos.
- Estados psicóticos crónicos (esquizofrenias; delirios crónicos no esquizofrénicos: delirios paranoicos, psicosis alucinatorias crónicas).
- En asociación con un antidepresivo: tratamiento de corta duración de ciertas formas severas de episodio depresivo mayor. Esta asociación sólo puede hacerse durante el período inicial del tratamiento (primeras 4 a 6 semanas).

Solución inyectable - vía I.M.
- Tratamiento de corta duración de los estados de agitación y de agresividad durante los estados sicóticos agudos y crónicos (esquizofrenias; delirios crónicos no esquizofrénicos: delirios paranoicos, psicosis alucinatorias crónicas).

Solución oral (gotas)
Niños a partir de los 10 años de edad
- Problemas graves de comportamiento, con agitación y agresividad.

CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
FARMACODINAMIA
Antipsicótico neuroléptico, es una fenotiazina de cadena alifática. Los antipsicóticos neurolépticos poseen propiedades antidopaminérgicas responsables:
- del efecto antipsicótico buscado en la terapéutica,
- de los efectos secundarios (síndrome extrapiramidal, disquinesias, hiperprolactinemia).

En el caso de levomepromazina, esta actividad antidopaminérgica tiene una importancia media: la actividad antipsicótica es baja; los efectos extrapiramidales son muy moderados. La molécula posee igualmente propiedades antihistamínicas (como - por ejemplo - sedación, en general buscada en la clínica), adrenolíticas y anticolinérgicas relevantes.
La levomepromazina tiene efecto antiemético y refuerza la acción de los anestésicos.
FARMACOCINÉTICA
Absorción
La biodisponibilidad oral de la levomepromazina oscila entre un 30 y un 70%. Las concentraciones séricas máximas ($C_{máx}$) se alcanzan, en promedio, entre una y tres horas después de una toma oral, y de 30 a 90 minutos después de una inyección intramuscular.
Distribución
La levomepromazina se distribuye en forma generalizada siendo su volumen de distribución (Vd) aproximadamente 20-45 l/kg. Los niveles de steady state se alcanzan luego de 4-7 días. La vida media (t ½) de la levomepromazina es de 15 a 30 horas.
Metabolismo y excreción

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

SANOFI

El fármaco se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático siguiendo procesos de sulfoxidación, desmetilación, hidroxilación, O-metilación, N-oxidación. Algunos metabolitos pueden ser farmacológicamente activos (desmetillevomepromazina).
La excreción se realiza por orina y heces.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Buscar siempre la posología mínima eficaz. Iniciar el tratamiento con una dosis baja, y luego aumentarla progresivamente.
El rango de la dosis mínima y límite de la levomepromazina oscila entre 24 y 400 mg/día.
Comprimidos recubiertos de 2 mg
La duración del tratamiento está limitada a un máximo de 4 semanas.
- *Adultos:* 6 a 12 mg/día. Ingerir la dosis diaria a la noche (antes de acostarse), o bien distribuida en 3 tomas con las comidas.
- *Niños de más de 10 años con trastornos psicóticos:* 0,5 a 2 mg/kg/día. La solución oral (gotas) es la presentación más adecuada para el niño.

Comprimidos recubiertos de 25 mg y 100 mg
Adultos: 25 a 200 mg/día.
En ciertos casos excepcionales, la posología podrá aumentarse hasta los 400 mg/día como máximo. La dosis diaria deberá ingerirse a la noche antes de acostarse, o bien distribuida en 3 tomas con las comidas.
Solución inyectable - vía I.M.
Adultos: 25 a 200 mg diarios, como máximo.
Solución oral (gotas)
Repartir la dosis diaria en tres tomas durante las comidas.
- **Adultos:** 25 a 200 mg/día. En ciertos casos excepcionales la posología podrá aumentarse hasta 400 mg por día como máximo.
- **Niños de más de 10 años de edad:** 0,5 a 2 mg/kg/día.
  La utilización en niños de menos de 10 años está limitada a situaciones excepcionales en centros especializados.

Vías de administración
Comprimidos recubiertos y gotas: oral.
Inyectable: I.M.
Situaciones especiales
Deberá considerarse la posibilidad de reducción de la dosis sugerida y el estricto control del paciente especialmente en las siguientes circunstancias:
- En ancianos que presenten:
  - mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales,
  - constipación crónica (riesgo de íleo paralítico)
  - eventual hipertrofia prostática
- En pacientes que padezcan ciertas afecciones cardiovasculares, debido a los efectos quinidínicos, de taquicardia e hipotensores de esta clase de productos;
- En caso de insuficiencia hepática y/o renal severa, por el riesgo de acumulación.

CONTRAINDICACIONES
- Hipersensibilidad a la levomepromazina o a alguno de los integrantes de la fórmula.
- Embarazo.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón

SANOFI

- Lactancia.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Pacientes con retención urinaria vinculada a trastornos uretra-prostáticos.
- Pacientes con depresión severa del SNC como por ejemplo la secundaria a intoxicación alcohólica.
- Pacientes con antecedentes de agranulocitosis.
- Pacientes que se encuentren recibiendo sultoprida y agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en pacientes no parkinsonianos: ver "Interacciones".
- Pacientes que padezcan déficit de lactasa, galactosemia congénita, mala absorción de glucosa y galactosa (comprimidos de 2 mg, 25 mg y 100 mg): debido a que contienen lactosa
- *Solución bebible:* debido a que contiene sacarosa, está contraindicada en caso de intolerancia a la fructosa, de síndrome de mala-absorción de glucosa y galactosa, o de déficit de sucrosa-isomaltasa.

ADVERTENCIAS

- El paciente debe estar informado de que ante la aparición de fiebre, anginas u otra infección deberá consultar sin demora al médico y controlar inmediatamente el hemograma. En caso de franca modificación de este último (hiperleucocitosis, granulopenia), el tratamiento con levomepromazina deberá ser interrumpido.
- *Síndrome neuroléptico maligno.* En caso de hipertermia injustificada, es imperativo suspender el tratamiento, pues este signo puede ser uno de los elementos del síndrome neuroléptico maligno (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos, alteración de la conciencia, rigidez muscular). Los signos de disfunción vegetativa, tales como sudoración e inestabilidad arterial, pueden preceder a la aparición de la hipertermia y constituir - por consiguiente - signos precoces de alerta. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, ciertos factores de riesgo (como la deshidratación o ataques orgánicos cerebrales) parecen predisponer a él.
- *Prolongación del intervalo QT.* Los neurolépticos de la clase de las fenotiazinas pueden potenciar la prolongación del intervalo QT, lo cual aumenta el riesgo de aparición de arritmias ventriculares serias del tipo de *torsades de pointes*) potencialmente fatal (muerte súbita). La prolongación del intervalo QT se ve incrementada, en particular,,en presencia de bradicardia, hipocalemia, o de un QT prolongado congénito o adquirido (asociación a un medicamento que aumenta el intervalo QT). Siempre que la situación clínica lo permita, realizar evaluaciones médicas y de laboratorio para descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con el neuroléptico, y luego tanto como se lo juzgue necesario durante la terapia, considerando:
  - bradicardia inferior a 55 latidos por minuto,
  - hipocalemia,
  - alargamiento congénito del intervalo QT,
  - tratamiento en curso con un medicamento susceptible de provocar una bradicardia marcada (<55 latidos por minuto), una hipocalemia, una disminución de la velocidad de la conducción intracardíaca, un alargamiento del intervalo QT.

  Excepto en situaciones de urgencia, se recomienda efectuar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes que deban ser tratados con un neuroléptico.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón

SANOFI

- Disquinesias tardías: al igual que otros neurolépticos la administración de levomepromazina puede acompañarse de la aparición de disquinesias tardías. Debe tenerse presente que el riesgo de aparición de la disquinesia tardía incluso con dosis bajas, particularmente en el niño y en el adulto mayor. La administración de levomepromazina está contraindicada en niños menores de 10 años.
- Excepto por situaciones excepcionales, este medicamento no deberá ser utilizado en caso de enfermedad de Parkinson.
- La aparición de íleo paralítico, que puede iniciarse con distensión y dolores abdominales, requiere atención urgente.
- Accidente Cerebrovascular (ACV): en ensayos clínicos randomizados vs. Placebo, llevados a cabo en pacientes ancianos portadores de demencia y tratados con ciertas drogas antipsicóticas atípicas; se observó un aumento de 3 veces en el riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo responsable de tal incremento no es conocido. Un incremento del riesgo con otros antipsicóticos y/o en otras poblaciones no puede ser excluido. En consecuencia, NOZINAN® y NOZINAN® MINOR deberían utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ACV.
- Pacientes ancianos con demencia: los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con los antipsicóticos convencionales pueden aumentar la mortalidad. La medida en que los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales se puede atribuir a las drogas antipsicóticas frente a alguna característica de los pacientes no está clara.
- Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, a veces fatales, con los fármacos antipsicóticos. Por lo tanto, NOZINAN® debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (véase también REACCIONES ADVERSAS).

PRECAUCIONES

La supervisión del tratamiento con levomepromazina debe reforzarse:

- en los pacientes epilépticos por la posibilidad de descenso del umbral epileptógeno (la aparición de crisis convulsivas impone el cese del tratamiento);
- en ancianos que presenten:
  - mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales,
  - constipación crónica (riesgo de íleo paralítico),
  - eventual hipertrofia prostática;
- en pacientes que padezcan ciertas afecciones cardiovasculares, debido a los efectos quinidínicos, de taquicardia e hipotensores de esta clase de productos;
- en caso de insuficiencia hepática y/o renal severa, por el riesgo de acumulación.
- Se desaconseja la ingesta de alcohol así como la administración de medicamentos que lo contengan.
- Conducción de vehículos y utilización de máquinas: riesgos de somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento.

sanofi-aventis Argentina S.A.

SANOFI

- Debido al efecto hipotensor del medicamento, recomendamos guardar cama durante los primeros días de recibir tratamiento por vía intramuscular. En caso de administración oral, el paciente debe guardar reposo durante la hora posterior a cada toma.
- Se ha reportado hiperglucemia o intolerancia a la glucosa en pacientes tratados con NOZINAN®. Los pacientes que comienzan con NOZINAN®, con diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes, deberían tener un adecuado monitoreo de la glucemia durante el tratamiento (véase: *"Reacciones Adversas")*.

INTERACCIONES

Asociaciones contraindicadas

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apormorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en pacientes no parkinsonianos: antagonismo recíproco entre el antiparkinsoniano y los neurolépticos. En caso de síndrome extrapiramidal inducido por los neurolépticos, no administrar un antiparkinsoniano dopaminérgico (bloqueo de los receptores dopaminérgicos por los neurolépticos) sino un anticolinérgico.
- Sultroprida: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*.

Asociaciones desaconsejadas

- Medicamentos que podrían inducir torsades de pointes: antiarrítmicos clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilide, ibutilide, sotalol); ciertos neurolépticos: (tioridazina, clorpromazina, trifluoperacina, ciamemacina, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozida, haloperidol, droperidol); y otros medicamentos tales como bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina I.V., mizolastina, vincamicina I.V.: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de torsades de pointes.
- Alcohol: aumenta el efecto sedante de los neurolépticos (la alteración de la vigilancia puede convertir en peligroso el hecho de manejar vehículos o utilizar máquinas). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Levodopa: antagonismo recíproco entre la levodopa y los neurolépticos. En caso de pacientes parkinsonianos, utilizar las dosis mínimas eficaces de cada uno de los dos medicamentos.
- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apormorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en caso de paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco entre el antiparkinsoniano y los neurolépticos. Los agonistas dopaminérgicos pueden provocar agravamiento de los trastornos sicóticos. En caso de necesitar un tratamiento con neurolépticos entre los pacientes parkinsonianos tratados con agonistas dopaminérgicos, estos últimos deben retirarse progresivamente (ya que la suspensión brusca de los dopaminérgicos expone al riesgo del síndrome maligno de los neurolépticos).
- Halofantrina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, espiramicina I.V.: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de torsades de pointes. Si esto sucede, interrumpir el medicamento torsadogénico. Si no se puede evitar la asociación, controlar previamente el QT y realizar ECGs de seguimiento.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

SANOFI

Asociaciones con precaución en el uso

- Tópicos gastrointestinales (sales, óxidos e hidróxidos de magnesio, de aluminio y de calcio): disminución de la absorción digestiva de los neurolépticos fenotiazínicos. Ingerir los tópicos gastrointestinales una vez transcurridas unas horas desde la toma de neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, en caso de ser posible).
- Medicamentos bradicardisantes (antagonistas del calcio bradicardisantes: diltiazem, verapamilo; betabloqueantes (excepto sotalol); clonidina; guanfacina; digitálicos, mefloquina; anticolinesterásicos: donepezil, rivastigmina, tacrina, ambenonium, galantamina, piridostigmina, neostigmina: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Implementar vigilancia clínica y electrocardiográfica.
- Medicamentos hipocalemiantes (diuréticos hipocalemiantes, laxantes, anfotericina B I.V.), glucocorticoides, tetracosactido: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Corregir la hipocalemia antes de administrar levomepromazina, y luego realizar seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

Asociaciones a tener en cuenta

- Antihipertensivos: efecto antihipertensor y riesgo de hipotensión ortostática aumentada (efecto aditivo). Por guanetidina, véase más abajo.
- Atropina y otras sustancias atropínicas (antidepresivos imipramínicos, antihistamínicos H1 sedativos anticolinérgicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adición de los efectos no deseados atropínicos como la retención urinaria, constipación y sequedad de la boca.
- Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol): efecto vasodilatador con riesgo de hipotensión, principalmente ortostática (efecto aditivo).
- Guanetidina: puede provocar aumento del efecto antihipertensor de la guanetidina y, eventualmente, ortostatismo significativo.
- Otros depresores del sistema nervioso central: incremento de la depresión central. Entre ellos: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos no benzodiacepínicos (carbamatos, captodiame, etifoxine), antidepresivos sedativos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedativos, antihipertensores centrales, baclofeno, pizotifeno y talidomida. La alteración de la vigilancia puede volver peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de máquinas.

Otras Interacciones

- La levomepromazina y sus metabolitos no hidroxilados inhiben al citocromo P450 2D6. Por lo tanto, coadministrarla con otros fármacos que son primariamente metabolizados por el sistema enzimático de dicho citocromo puede tener como consecuencia el aumento de la concentración de tales drogas.

EMBARAZO

La administración de levomepromazina está contraindicada durante el embarazo

Los estudios experimentales no han evidenciado efecto teratogénico en animales.

En recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo, se han descripto los siguientes efectos (en etapa de vigilancia post-comercialización):

sanofi-aventis Argentina S.A.

SANOFI

- distintos grados de trastornos respiratorios que van desde taquipnea hasta dificultad respiratoria, bradicardia e hipotonía, con mayor frecuencia cuando se coadministraron con otras drogas como psicotrópicos o anti muscarínicos
- signos digestivos vinculados con las propiedades atropínicas de las fenotiazinas como íleo meconial, retraso en el pasaje del meconio, dificultad en el inicio de la alimentación, distensión abdominal, taquicardia
- trastornos neurológicos como síntomas extrapiramidales, incluyendo temblor e hipertonía, somnolencia, agitación

Se recomienda el seguimiento y tratamiento apropiados de los recién nacidos de madres que hayan recibido Nozinan®

LACTANCIA
Está desaconsejado amamantar durante el tratamiento debido a la ausencia de datos sobre el paso de la droga a la lecha materna. Si el médico tratante considera el uso de la droga durante este período, se deberá suspender la lactancia.

Empleo en pacientes con insuficiencia hepática o renal
Véase "Precauciones".

REACCIONES ADVERSAS
En dosis bajas
- Trastornos neurovegetativos
  - Hipotensión ortostática.
  - Efectos anticolinérgicos tales como sequedad de la boca, constipación, íleo paralítico (véase "Advertencias" y "Precauciones"), trastornos de la acomodación, riesgo de retención urinaria.
- Trastornos neuropsíquicos
  - Sedación o somnolencia, más marcada al inicio del tratamiento.
  - Indiferencia, reacciones de ansiedad, variación del estado tímico.

En dosis más elevadas
- Disquinesias precoces (tortícolis espasmódicos, crisis oculogíricas, trismus, etc.)
- Síndrome extrapiramidal:
  - aquinético con o sin hipertonía y que cede parcialmente a los antiparkinsonianos anticolinérgicos,
  - hiperquineto-hipertonía, excitación motora
  - acatisia.
- Disquinesias tardías, en tratamientos prolongados. Estas disquinesias aparecen a veces con la interrupción del neuroléptico y desaparecen al reiniciar o aumentar la posología. Los antiparkinsonianos anticolinérgicos no tienen acción o pueden provocar agravamiento.
- **Trastornos endócrinos y metabólicos**
  - Hiperprolactinemia: amenorrea, galactorrea, ginecomastia. impotencia,
  - frigidez.
  - Disminución de la secreción de somatotrofina.
  - Secreción inadecuada de hormona antidiurética-Desregulación térmica.
  - Aumento de peso.

sanofi-aventis Argentina S.A.

SANOFI

- Hiperglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa.

De manera menos frecuente y según la dosis

- **Problemas cardíacos**
  - Prolongación del intervalo QT, aplanamiento o inversión de la onda T, T bicúspide y onda U.
  - Se han informado algunos pocos casos de *torsades de pointes.*
  - Ha habido reportes aislados de muerte súbita, con posible origen causal cardiaco (véase ítem advertencias], así como casos de muerte súbita inexplicable, en pacientes recibiendo fenotiazinas.

Muy raramente y no dependientes de la dosis

- **Trastornos cutáneos**
  - Reacciones cutáneas alérgicas.
  - Fotosensibilización. Coloración gris azulada en zonas de piel expuestas al sol
- **Trastornos hematológicos**
  - Agranulocitosis excepcional: se recomiendan controles regulares de la fórmula sanguínea.
  - Leucopenia.
- **Trastornos oftalmológicos**
  - Depósitos amarronados en el segmento anterior del ojo debidos a la acumulación del producto, en general sin repercusión sobre la visión.
- **Otros trastornos observados**
  - Positividad de anticuerpos antinucleares sin lupus eritematoso clínico.
  - Posibilidad de ictericia colestática.
  - Síndrome maligno de los neurolépticos (véase "Advertencias" y "Precauciones").

Otras

- Muy raramente:
  - Enterocolitis necrotizante, que puede ser fatal.
  - Priapismo.

Solución inyectable: debido a que contiene sulfito de sodio existen riesgos de reacciones alérgicas e, incluso, de reacciones anafilácticas y broncoespasmos.

Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, a veces fatales, y casos de trombosis venosa profunda con fármacos antipsicóticos (véase también ADVERTENCIAS).

Intolerancia a la glucosa, hiperglucemia (véase *"Precauciones")*

SOBREDOSIFICACIÓN

Síndrome parkinsoniano gravísimo, coma. Realizar tratamiento sintomático, controles respiratorio y cardíaco continuos (riesgo de prolongación del intervalo QT), sin interrupción hasta el restablecimiento del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología (léanse al final del prospecto).

PRESENTACIONES

SANOFI

- *Comprimidos recubiertos de 2 mg:* Envases de 20, 30, 50, 500 y 1000 comprimidos (los dos últimos para Uso Hospitalario)
- *Comprimidos recubiertos ranurados de 25 mg:* Envases de 20, 30, 50, 100 y 500 comprimidos (el último para Uso Hospitalario)
- *Comprimidos recubiertos ranurados de 100 mg:* Envases de 50 y 1000 comprimidos (el último para Uso Hospitalario)
- *Solución inyectable I.M. (25 mg/ml):* Envases de 2, 5, 10 y 50 ampollas x 1 ml (el último para Uso Hospitalario)
- *Solución oral (gotas):* Envases de 10 y 30 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO
Proteger de la luz.
Comprimidos: temperatura ambiente inferior a 25ºC.
Solución oral (gotas) y Solución inyectable: temperatura ambiente inferior a 30 °C.

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

Este medicamento debe ser usado exclusivamente 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 precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Solución inyectable: elaborada en Sanofi-Aventis Farmacéutica Ltda., Rua Conde Domingos Papais N° 413, Areião CEP08613-901, Suzano - San Pablo, Brasil.
Solución oral (Gotas): elaborada en Sanofi-Aventis Farmacéutica Ltda.,Rua Conde Domingos Papais N° 413, Areião CEP08613-901, Suzano - San Pablo, Brasil.
Comprimidos 2 mg, 25 mg y 100 mg: elaborados en Av. Int. Tomkinson 2054 - (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Tel. (011) 4732-5000
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 22.503
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar, Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

SANOFI

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

ÚLTIMA REVISIÓN: GLU V7_NOZINAN_sav005/Ago11 - Aprobado por Disposición N°...

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada