



"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° **6610**

BUENOS AIRES, 13 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008546-12-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada SOLFIDIN FLASH / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA, CLONAZEPAM 0,5 mg – SOLFIDIN / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLONAZEPAM 0,25 mg – 1,000 mg, aprobada por Certificado N° 55.785.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

S,

9

MS



"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° **6610**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 169 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada SOLFIDIN FLASH / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA, CLONAZEPAM 0,5 mg – SOLFIDIN / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLONAZEPAM 0,25 mg – 1,000 mg, aprobada por Certificado N° 55.785 y Disposición N° 5350/10, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 119 a 139 (SOLFIDIN FLASH) y 140 a 163 (SOLFIDIN).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5350/10 los prospectos autorizados por las fojas 119 a 125

NB



"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° **6610**

(SOLFIDIN FLASH) y de fojas 140 a 147 (SOLFIDIN) de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.785 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008546-12-4

DISPOSICIÓN N° **6610**

js

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

MB



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **6610** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.785 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: SOLFIDIN FLASH / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE DISOLUCION BUCAL RAPIDA, CLONAZEPAM 0,5 mg - SOLFIDIN / CLONAZEPAM, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CLONAZEPAM 0,25 mg - 1,000 mg.-

S,

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5350/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019855-08-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5350/10.-	Prospectos de fs. 119 a 139 (SOLFIDIN FLASH) y 140 a 163 (SOLFIDIN), corresponde desglosar de fs. 119 a 125 (SOLFIDIN FLASH) y de fojas 140 a 147 (SOLFIDIN).-

9

13



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

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.785 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 13 NOV 2012, del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-008546-12-4

DISPOSICIÓN Nº **6610**

js

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

9

MS

PROYECTO DE PROSPECTO

SOLFIDIN® flash
CLONAZEPAM

Comprimidos de disolución bucal rápida

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrópico Lista IV

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

COMPOSICION

Cada comprimido de disolución bucal rápida **SOLFIDIN® flash** contiene: Clonazepam 0,5 mg. Excipientes: Carboximetilcelulosa reticulada; Esencia de pomelo; Debitter®; Aspartamo; Lactosa; Povidona; Estearil fumarato de sodio; Celulosa microcristalina.

ACCIÓN TERAPEUTICA

Código ATC: N03AE01.

Derivado de la Benzodiazepina. Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Todas las formas clínicas de epilepsia y convulsiones en los lactantes, niños y adultos, especialmente en las crisis de ausencia (petit mal) incluyendo ausencia atípica; convulsiones tónico-clónicas primaria o secundariamente generalizadas (gran mal), convulsiones tónicas o clónicas; convulsiones parciales (focales) con sintomatología simple o compleja, formas diversas de crisis mioclónicas, mioclonías y movimientos anormales asociados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

El Clonazepam exhibe propiedades farmacológicas que son comunes a las benzodiazepinas e incluyen efectos anticonvulsivantes, sedantes, relajantes musculares y ansiolíticos. Los datos en animales e investigaciones electroencefalográficas en el hombre han demostrado que el Clonazepam rápidamente suprime muchos tipos de actividad paroxística incluyendo la descarga de espiga y onda en las crisis de ausencia (petit mal), la onda de espiga lenta, de onda de espiga generalizada, las espigas con localizaciones temporales u otras, así como espigas y ondas irregulares.

Las alteraciones generalizadas del EEG son más fácilmente suprimidas por Clonazepam que las alteraciones focales del EEG, tales como espigas focales. El Clonazepam tiene efectos beneficiosos en epilepsias generalizadas y focales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El Clonazepam se absorbe rápida y completamente después de su administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en la mayoría de los casos dentro de 1 a 4 horas después de una dosis oral. La biodisponibilidad es del 90% tras la administración oral. El monitoreo rutinario de las concentraciones plasmáticas de Clonazepam no es de valor probado ya que no parece correlacionarse bien ni con la respuesta terapéutica ni con los efectos secundarios.

Distribución

El volumen medio de distribución de Clonazepam se estima en alrededor de 3 l/kg. Se supone que el Clonazepam atraviesa la barrera placentaria y se ha detectado en la leche materna.

Metabolismo

La biotransformación del Clonazepam involucra hidroxilación oxidativa y reducción hepática del grupo 7-nitro con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, con pequeñas cantidades de derivados de 3-hidroxi de los tres compuestos, y sus conjugados glucurónico y sulfato. Los compuestos nitro son farmacológicamente activos, mientras que los compuestos amino no lo son.

MB

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

.120

sulfato. Los compuestos nitro son farmacológicamente activos, mientras que los compuestos amino no lo son.

Eliminación

La vida media de eliminación es de entre 20 y 60 horas (media de 30 horas).

Dentro de los 4-10 días, el 50 - 70% de la radioactividad total de una dosis oral radiomarcada de Clonazepam se excreta en la orina y 10-30% en las heces, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5% aparece como Clonazepam inalterado en la orina.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sobre la base de criterios cinéticos no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Datos pre-clínicos de seguridad

En estudios murinos preclínicos hubo un aumento de por lo menos dos veces en defectos de nacimiento teratogénicos a dosis de 3, 9 y 18 veces la dosis terapéutica en humanos, en comparación con los controles.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis inicial no debe exceder 1mg/día. La dosis de mantenimiento para adultos se sitúa habitualmente en el rango de 4 a 8 mg.

Ancianos

Los ancianos son particularmente sensibles a los efectos de los fármacos centralmente depresores, pudiendo experimentar confusión. Se recomienda que la dosis inicial de **SOLFIDIN® flash** no exceda de 0,5 mg/día.

Estas son las dosis diarias totales que deben dividirse en 3 o 4 dosis a intervalos durante todo el día. Si es necesario, se puede administrar dosis mayores a criterio del médico, hasta un máximo de 20 mg al día. La dosis de mantenimiento debe alcanzarse después de 2 a 4 semanas de tratamiento.

Lactantes y niños

Para asegurar un ajuste de dosis óptimo, los niños deben recibir los comprimidos de 0,5 mg. La dosis inicial no debe exceder 0,25mg/día para lactantes y niños pequeños (de 1 a 5 años) y 0,5 mg/día para niños mayores. La dosis de mantenimiento normalmente cae dentro de los rangos:

Escolares (5 a 12 años)	3 a 6 mg
Niños pequeños (de 1 a 5 años)	1 a 3 mg
Lactantes (0-1 años)	0,5 a 1 mg

En algunas formas de epilepsia infantil, los pacientes pueden dejar de ser controlados adecuadamente con Clonazepam. El control puede ser restablecido mediante el aumento de la dosis o la interrupción del tratamiento con **SOLFIDIN® flash** por 2 o 3 semanas. Durante la interrupción de la terapia, puede ser necesaria la observación cuidadosa y otros fármacos.

Modo de administración

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas. La dosis puede aumentarse progresivamente hasta que se encuentre la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

La dosificación de **SOLFIDIN® flash** debe ajustarse a las necesidades de cada persona y depende de la respuesta individual al tratamiento. La dosificación de mantenimiento debe determinarse según la respuesta clínica y la tolerancia.

La dosis diaria debe ser dividida en 3 dosis iguales. Si las dosis no se dividen por igual, la mayor dosis debe darse antes de retirarse. Una vez que el nivel de dosis de mantenimiento se ha alcanzado, la cantidad diaria puede administrarse en una dosis única por la noche.

La administración simultánea de más de un fármaco antiepiléptico es una práctica común en el tratamiento de la epilepsia y puede llevarse a cabo con **SOLFIDIN® flash**. Puede ser necesario ajustar la dosis de cada medicamento para obtener el efecto óptimo. Antes de agregar **SOLFIDIN® flash** a un régimen anticonvulsivante ya existente, se debe considerar que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede dar como resultado un aumento de los efectos no deseados.

MM

CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
 APODERADA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.N. Nº12261
 AstraZeneca S.A.

Al colocar los comprimidos en la boca, se desintegran rápidamente y se los puede ingerir, sin líquido. Alternativamente, de ser conveniente o necesario, los comprimidos se pueden ingerir enteros con algo de líquido.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con sensibilidad conocida a las benzodiazepinas; o a cualquiera de los excipientes del fármaco; insuficiencia pulmonar aguda, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño, miastenia gravis, insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han informado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diferentes indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor para Clonazepam.

Debido a esto los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y conductas suicidas, debiendo considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

Los pacientes con antecedentes de depresión y/o intentos de suicidio deben mantenerse bajo supervisión estrecha.

El Clonazepam debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia pulmonar crónica o con insuficiencia de la función renal o hepática, y en los ancianos o personas debilitadas. En estos casos la dosis generalmente debe reducirse.

Al igual que con todos los otros medicamentos antiepilépticos, el tratamiento con Clonazepam, aunque de corta duración, no debe ser interrumpido de forma abrupta, sino que debe retirarse mediante reducción gradual de la dosis teniendo en cuenta el riesgo de precipitar el estado epiléptico. Esta precaución también se debe tomar cuando se retira el otro medicamento mientras el paciente todavía está recibiendo tratamiento con Clonazepam.

El uso prolongado de las benzodiazepinas puede dar como resultado el desarrollo de dependencia con síntomas de abstinencia al abandonar el uso.

El Clonazepam sólo puede utilizarse con especial precaución en pacientes con ataxia espinal o cerebelosa, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (por ejemplo, cirrosis del hígado).

El Clonazepam debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

En lactantes y niños pequeños el Clonazepam puede causar un aumento en la producción de saliva y la secreción bronquial. Por lo tanto se debe prestar especial atención a mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

La dosificación de Clonazepam debe ajustarse cuidadosamente a las necesidades individuales de los pacientes con enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes sometidos a tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

El Clonazepam se considera probablemente no porfirigénico a dosis bajas, aunque hay algunas evidencias contradictorias de porfirigenicidad a dosis más altas. Por lo tanto, en pacientes con porfiria, el Clonazepam debe utilizarse con cuidado.

Al igual que todos los medicamentos de este tipo, el Clonazepam puede, en función de la dosis, la administración y la susceptibilidad individual, modificar las reacciones del paciente (por ejemplo, la capacidad de conducción, comportamiento en el tráfico).

En casos de pérdida o duelo, la adaptación psicológica puede ser inhibida por las benzodiazepinas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

M3

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN****No se recomienda**

En combinación con Clonazepam, el alcohol puede modificar los efectos del fármaco, comprometer el éxito de la terapia o dar lugar a efectos secundarios impredecibles (ver Advertencias y Precauciones).

Tomar en cuenta

Fármacos de acción central: Se pueden producir efectos de intensificación de la sedación, la respiración y la hemodinamia cuando el Clonazepam se administra conjuntamente con cualquier depresor de acción central, por ejemplo, el alcohol y otros agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos), anestésicos, hipnóticos, fármacos psicoactivos y algunos analgésicos, así como relajantes musculares y puede dar lugar a una potenciación mutua de los efectos de los medicamentos (ver Sobredosis).

En la terapia de combinación con medicamentos de acción central, la dosis de cada fármaco debe ser ajustada para alcanzar el efecto óptimo.

Fármacos antiepilépticos: Cuando el Clonazepam se utiliza en combinación con otros fármacos antiepilépticos, los efectos secundarios como sedación y apatía, y la toxicidad pueden ser más evidentes, sobre todo con hidantoínas o fenobarbital, y las combinaciones que los incluyen. Esto requiere un cuidado especial en el ajuste de dosis en las etapas iniciales del tratamiento. La combinación de Clonazepam y valproato de sodio rara vez se ha asociado con el desarrollo de un estado epiléptico de ausencia. Aunque algunos pacientes toleran y se benefician de esta combinación de fármacos, este peligro potencial debe tenerse en cuenta cuando se considera su uso.

Los fármacos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden aumentar la eliminación del Clonazepam lo que disminuye las concentraciones plasmáticas de este último durante el tratamiento combinado.

Interacciones farmacocinéticas: el Clonazepam por sí mismo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como sertralina y fluoxetina no afectan a la farmacocinética de Clonazepam cuando se administran de forma concomitante.

Los inhibidores conocidos de las enzimas hepáticas, por ejemplo, cimetidina, han demostrado reducir la eliminación de benzodiazepinas y pueden potenciar su acción e inductores conocidos de las enzimas hepáticas, por ejemplo, rifampicina, pueden aumentar la eliminación de las benzodiazepinas.

En el tratamiento simultáneo con fenitoína o primidona, se ha observado ocasionalmente un cambio, por lo general un aumento, en la concentración sérica de estas dos sustancias.

Embarazo y Lactancia

Los estudios preclínicos en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Datos de seguridad preclínica). De las evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratogénicos.

El Clonazepam tiene efectos farmacológicos dañinos sobre el embarazo y el feto/recién nacido. La administración de dosis elevadas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve y succión deficiente en el neonato. Los bebés nacidos de madres que tomaron benzodiazepinas crónicamente durante las últimas etapas del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y pueden encontrarse en riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el período posterior al parto. Por lo tanto, **SOLFIDIN® flash** no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se ha encontrado que el principio activo Clonazepam pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto **SOLFIDIN® flash** no debe usarse en las madres que amamantan a menos que sea claramente necesario.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Como regla general, a los pacientes epilépticos no se les permite conducir. Aun cuando se controlen adecuadamente con Clonazepam, hay que recordar que cualquier aumento en la dosis o la alteración en los tiempos de la dosis pueden modificar las reacciones de los pacientes, dependiendo de la susceptibilidad individual. Incluso si se toma según las indicaciones, el Clonazepam puede disminuir las reacciones a tal punto que la capacidad

W3



para conducir un vehículo u operar maquinaria se vea afectada. Este efecto se ve agravado por el consumo de alcohol. Manejar, operar maquinaria y otras actividades peligrosas por lo tanto deben evitarse por completo o por lo menos durante los primeros días de tratamiento. La decisión sobre esta cuestión recae en el médico del paciente y debe basarse en la respuesta del paciente al tratamiento y la dosificación involucrada.

REACCIONES ADVERSAS

Se han observado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del Sistema Inmune

Se han informado reacciones alérgicas y muy pocos casos de anafilaxia producidos con las benzodiazepinas. En casos excepcionales puede ocurrir angioedema

Trastornos endocrinos

Se han informado casos aislados de desarrollo reversible de características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Trastornos Psiquiátricos y Reacciones Paradójicas

Se ha observado alteración de la concentración, inquietud, estado confusional, desorientación. Puede ocurrir depresión en pacientes tratados con Clonazepam, pero también puede estar asociada con la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, agresividad, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas, sueños vívidos y trastornos psicóticos y puede precipitarse la activación de nuevos tipos de convulsiones. Si esto ocurre, el beneficio de continuar el fármaco debe ser sopesado contra los efectos adversos. Puede ser necesaria la adición al régimen de otro fármaco adecuado o, en algunos casos, puede ser conveniente interrumpir el tratamiento con Clonazepam.

Trastornos del Sistema Nervioso

Somnolencia, lentitud de reacción, mareos, hipotonía muscular y ataxia. Estos efectos no deseados ocurren con relativa frecuencia y pueden desaparecer gradualmente en el curso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Pueden evitarse parcialmente aumentando la dosis lentamente al principio del tratamiento.

Se ha observado cefalea en casos raros.

Particularmente en tratamiento de larga duración o de altas dosis, puede ocurrir trastornos reversibles tales como disartria, reducción de la coordinación de movimientos y trastorno de la marcha (ataxia) y nistagmus.

Puede ocurrir amnesia anterógrada con el uso de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado.

Con ciertas formas de epilepsia, es posible un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Aunque el Clonazepam se ha dado sin problemas a los pacientes con porfiria, rara vez puede inducir convulsiones en estos pacientes.

Trastornos Oculares

Pueden ocurrir trastornos reversibles de la visión (diplopía), en particular, en tratamiento a largo plazo o a altas dosis.

Trastornos Cardíacos

Se ha informado insuficiencia cardíaca incluyendo paro cardíaco

Trastornos del Sistema Respiratorio, Torácicos y Mediastínicos

Puede ocurrir depresión respiratoria, sobre todo en la administración intravenosa de Clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías respiratorias o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como regla, este efecto puede evitarse mediante el ajuste cuidadoso de la dosis a las necesidades individuales.

En lactantes o niños pequeños puede ocurrir aumento de salivación o secreción bronquial (ver Advertencias y Precauciones).

Trastornos Gastrointestinales

Se han informado los siguientes efectos han sido reportados en casos raros: náuseas y síntomas epigástricos.



Los siguientes efectos pueden ocurrir en casos raros: urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida de cabello transitoria y cambios de pigmentación.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Debilidad muscular: este efecto no deseado se produce con relativa frecuencia y suele ser transitoria y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o en la reducción de la dosis. Se puede prevenir parcialmente aumentando la dosis lentamente al principio del tratamiento.

Trastornos Renales y Urinarios

En casos raros puede producirse incontinencia urinaria.

Sistema Reproductor y Enfermedades de la Mama

En casos raros puede producirse disfunción eréctil o pérdida de la libido.

Trastornos Generales y del Lugar de Administración

Fatiga (cansancio, lasitud): este efecto no deseado se produce con relativa frecuencia y suele ser transitorio y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o en la reducción de la dosis. Se puede prevenir parcialmente aumentando la dosis lentamente al principio del tratamiento.

Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos

Se ha sido informado un riesgo mayor de caídas y fracturas en ancianos usuarios de benzodiazepinas.

Trastornos hematológicos

En casos raros, puede producirse disminución del recuento de plaquetas. Al igual que con otras benzodiazepinas, se han informado casos aislados de discrasias sanguíneas y pruebas anormales de la función hepática.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica a estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento, es también mayor en pacientes con antecedentes de alcohol y/o abuso de drogas.

Una vez que se desarrolla dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, pueden desarrollarse síntomas de abstinencia, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se interrumpe bruscamente. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden estar asociados con la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento debe, por lo tanto, evitarse el retiro brusco del fármaco y el tratamiento - aunque sólo sea de corta duración - debe ser terminado reduciendo gradualmente la dosis diaria.

SOBREDOSIS

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debe presentar problemas indebidos de manejo o amenaza para la vida. Se han recuperado pacientes de una sobredosis de más de 60 mg sin ningún tratamiento especial. Se presentará somnolencia grave con hipotonía muscular.

Síntomas:

Los síntomas de sobredosificación o intoxicación varían mucho de persona a persona, dependiendo de la edad, peso corporal y la respuesta individual. Las benzodiazepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de Clonazepam rara vez es mortal si el medicamento se toma solo, pero puede conducir a coma, arreflexia, apnea, hipotensión y depresión cardiorrespiratoria. El coma por lo general dura unas pocas horas, pero en los ancianos puede ser más prolongado y cíclico. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas.

MB

CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Tratamiento:

1. Mantener una vía aérea despejada y una ventilación adecuada si se indica.
2. El beneficio de la descontaminación gástrica es incierto. Considerar la posibilidad de uso de carbón activado (50 g para un adulto, 10-15g para un niño) en adultos o niños que han tomado más de 0,4 mg/kg en 1 hora, siempre que no tengan demasiado sueño.
3. El lavado gástrico no es necesario si estos fármacos se han tomado solos.
4. Los pacientes que a las 4 horas son asintomáticos es poco probable que desarrollen síntomas.
5. Medidas de apoyo según lo indicado por el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático para los efectos cardiorrespiratorios o del sistema nervioso central.
6. Flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, se encuentra disponible, pero rara vez debe emplearse. Tiene una vida media corta (alrededor de una hora). **El flumazenil no debe utilizarse en sobredosis mixta o como "prueba diagnóstica".**

Advertencia

El uso de flumazenil no se recomienda en pacientes epilépticos que han estado recibiendo tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. Aunque flumazenil ejerce un ligero efecto anticonvulsivante intrínseco, la supresión brusca del efecto protector de un agonista de benzodiazepinas puede dar lugar a convulsiones en pacientes epilépticos. Si se produce excitación, no deben utilizarse barbitúricos.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo: 10, 15, 25, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos de disolución bucal rápida, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Comprimidos redondos, biconvexos, color blanco, codificados N 50 en una de de las caras y con isotipo de identificación Bagó en la otra.



MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.785

Elaborado por laboratorios **Bagó S.A.** – Calle 4, N° 1429, (B1904CIA), La Plata, Prov. de Buenos Aires; para **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247

Directora Técnica: Nélida De Benedetti– Farmacéutica.

Fecha de revisión:

Disposición ANMAT N°

M3


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



PROYECTO DE PROSPECTO

SOLFIDIN®
CLONAZEPAM
Comprimidos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada
Psicotrónico Lista IV

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

COMPOSICION

Cada comprimido de **SOLFIDIN®** 0,25 mg contiene: Clonazepam 0,25 mg. Excipientes: Estearato de magnesio; Povidona; Celulosa microcristalina; Lactosa; Carboximetilcelulosa reticulada; Docusato sódico; Oxido Férrico Rojo 30.

Cada comprimido de **SOLFIDIN®** 1,0 mg contiene: Clonazepam 1,000 mg. Excipientes: Estearato de magnesio; Povidona; Celulosa microcristalina; Lactosa; Carboximetilcelulosa reticulada; Docusato sódico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Código ATC: N03AE01

Derivado de la Benzodiazepina. Anticonvulsivante.

INDICACIONES

Todas las formas clínicas de epilepsia y convulsiones en los lactantes, niños y adultos, especialmente en las crisis de ausencia (petit mal) incluyendo ausencia atípica; convulsiones tónico-clónicas primaria o secundariamente generalizadas (gran mal), convulsiones tónicas o clónicas; convulsiones parciales (focales) con sintomatología simple o compleja, formas diversas de crisis mioclónicas, mioclonías y movimientos anormales asociados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acción Farmacológica

Clonazepam exhibe propiedades farmacológicas que son comunes a las benzodiazepinas e incluyen efectos anticonvulsivantes, sedantes, relajantes musculares y ansiolíticos. Los datos en animales e investigaciones electroencefalográficas en el hombre han demostrado que el Clonazepam rápidamente suprime muchos tipos de actividad paroxística incluyendo la descarga de espiga y onda en las crisis de ausencia (petit mal), la onda de espiga lenta, de onda de espiga generalizada, las espigas con localizaciones temporales u otras, así como espigas y ondas irregulares.

Las alteraciones generalizadas del EEG son más fácilmente suprimidas por Clonazepam que las alteraciones focales del EEG, tales como espigas focales. El Clonazepam tiene efectos beneficiosos en epilepsias generalizadas y focales.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El Clonazepam se absorbe rápida y completamente después de la administración oral de **SOLFIDIN®**. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en la mayoría de los casos dentro de 1 a 4 horas después de una dosis oral. La biodisponibilidad es del 90% tras la administración oral.

El monitoreo rutinario de las concentraciones plasmáticas de **SOLFIDIN®** no es de valor probado ya que no parece correlacionarse bien ni con la respuesta terapéutica ni con los efectos secundarios.

MS


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Distribución

El volumen medio de distribución de Clonazepam se estima en alrededor de 3 l/kg. Se supone que Clonazepam atraviesa la barrera placentaria y se ha detectado en la leche materna.

Metabolismo

La biotransformación del Clonazepam involucra hidroxilación oxidativa y reducción hepática del grupo 7-nitro con formación de compuestos 7-amino o 7-acetilamino, con pequeñas cantidades de derivados de 3-hidroxi de los tres compuestos, y sus conjugados glucurónico y sulfato. Los compuestos nitro son farmacológicamente activos, mientras que los compuestos amino no lo son.

Eliminación

La vida media de eliminación es de entre 20 y 60 horas (media de 30 horas).

Dentro de los 4-10 días, el 50 - 70% de la radioactividad total de una dosis oral radiomarcada de Clonazepam se excreta en la orina y 10-30% en las heces, casi exclusivamente en forma de metabolitos libres o conjugados. Menos del 0,5% aparece como Clonazepam inalterado en la orina.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales

Sobre la base de criterios cinéticos no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Datos pre-clínicos de seguridad

En estudios murinos preclínicos hubo un aumento de por lo menos dos veces en defectos de nacimiento teratogénicos a dosis de 3, 9 y 18 veces la dosis terapéutica en humanos, en comparación con los controles.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis inicial no debe exceder 1mg/día. La dosis de mantenimiento para adultos se sitúa habitualmente en el rango de 4 a 8 mg.

Ancianos

Los ancianos son particularmente sensibles a los efectos de los fármacos centralmente depresores, pudiendo experimentar confusión. Se recomienda que la dosis inicial de **SOLFIDIN**[®] no exceda de 0,5 mg/día.

Estas son las dosis diarias totales que deben dividirse en 3 o 4 dosis a intervalos durante todo el día. Si es necesario, se puede administrar dosis mayores a criterio del médico, hasta un máximo de 20 mg al día. La dosis de mantenimiento debe alcanzarse después de 2 a 4 semanas de tratamiento.

Lactantes y niños

Para asegurar un ajuste de dosis óptimo, los niños deben recibir los comprimidos de 0,5 mg. La dosis inicial no debe exceder 0,25mg/día para lactantes y niños pequeños (de 1 a 5 años) y 0,5 mg/día para niños mayores. La dosis de mantenimiento normalmente cae dentro de los rangos:

Escolares (5 a 12 años)	3 a 6 mg
Niños pequeños (de 1 a 5 años)	1 a 3 mg
Lactantes (0-1 años)	0,5 a 1 mg

En algunas formas de epilepsia infantil, los pacientes pueden dejar de ser controlados adecuadamente con **SOLFIDIN**[®]. El control puede ser restablecido mediante el aumento de la dosis o la interrupción del tratamiento con **SOLFIDIN**[®] por 2 o 3 semanas. Durante la interrupción de la terapia, puede ser necesaria la observación cuidadosa y otros fármacos.

Modo de administración

El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas. La dosis puede aumentarse progresivamente hasta que se encuentre la dosis de mantenimiento adecuada para cada paciente.

La dosificación de **SOLFIDIN**[®] debe ajustarse a las necesidades de cada persona y depende de la respuesta individual al tratamiento. La dosificación de mantenimiento debe determinarse según la respuesta clínica y la tolerancia.

MB

CLAUDIA BRUNO MAGNANCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.

La dosis diaria debe ser dividida en 3 dosis iguales. Si las dosis no se dividen por igual, la mayor dosis debe darse antes de acostarse. Una vez que el nivel de dosis de mantenimiento se ha alcanzado, la cantidad diaria puede administrarse en una dosis única por la noche. La administración simultánea de más de un fármaco antiepiléptico es una práctica común en el tratamiento de la epilepsia y puede llevarse a cabo con **SOLFIDIN**[®]. Puede ser necesario ajustar la dosis de cada medicamento para obtener el efecto óptimo. Antes de agregar **SOLFIDIN**[®] a un régimen anticonvulsivante ya existente, se debe considerar que el uso de anticonvulsivantes múltiples puede dar como resultado un aumento de los efectos no deseados.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con sensibilidad conocida a las benzodiazepinas; o a cualquiera de los excipientes del fármaco; insuficiencia pulmonar aguda, insuficiencia respiratoria grave, síndrome de apnea del sueño, miastenia gravis, insuficiencia hepática grave.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Se han informado ideación y comportamiento suicida en pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diferentes indicaciones. Un meta-análisis de ensayos aleatorios controlados con placebo de fármacos antiepilépticos también ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. El mecanismo de este riesgo no se conoce y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un riesgo mayor para Clonazepam.

Debido a esto los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de ideación y conductas suicidas, debiendo considerarse el tratamiento adecuado. Los pacientes (y cuidadores de los pacientes) deben ser advertidos de buscar consejo médico si aparecen signos de ideación o comportamiento suicida.

Los pacientes con antecedentes de depresión y/o intentos de suicidio deben mantenerse bajo supervisión estrecha.

SOLFIDIN[®] debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia pulmonar crónica o con insuficiencia de la función renal o hepática, y en los ancianos o personas debilitadas. En estos casos la dosis generalmente debe reducirse.

Al igual que con todos los otros medicamentos antiepilépticos, el tratamiento con **SOLFIDIN**[®], aunque de corta duración, no debe ser interrumpido de forma abrupta, sino que debe retirarse mediante reducción gradual de la dosis teniendo en cuenta el riesgo de precipitar el estado epiléptico. Esta precaución también se debe tomar cuando se retira el otro medicamento mientras el paciente todavía está recibiendo tratamiento con **SOLFIDIN**[®].

El uso prolongado de las benzodiazepinas puede dar como resultado el desarrollo de dependencia con síntomas de abstinencia al abandonar el uso.

SOLFIDIN[®] sólo puede utilizarse con especial precaución en pacientes con ataxia espinal o cerebelosa, en caso de intoxicación aguda con alcohol o drogas y en pacientes con daño hepático grave (por ejemplo, cirrosis del hígado).

SOLFIDIN[®] debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

En lactantes y niños pequeños **SOLFIDIN**[®] puede causar un aumento en la producción de saliva y la secreción bronquial. Por lo tanto se debe prestar especial atención a mantener la permeabilidad de las vías respiratorias.

La dosificación de **SOLFIDIN**[®] debe ajustarse cuidadosamente a las necesidades individuales de los pacientes con enfermedad preexistente del sistema respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o del hígado y en pacientes sometidos a tratamiento con otros medicamentos de acción central o agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos) (*ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

El Clonazepam se considera probablemente no porfirigénico a dosis bajas, aunque hay algunas evidencias contradictorias de porfirigenicidad a dosis más altas. Por lo tanto, en pacientes con porfiria, Clonazepam debe utilizarse con cuidado.

ms



Al igual que todos los medicamentos de este tipo, **SOLFIDIN**[®] puede, en función de la dosis, la administración y la susceptibilidad individual, modificar las reacciones del paciente (por ejemplo, la capacidad de conducción, comportamiento en el tráfico).

En casos de pérdida o duelo, la adaptación psicológica puede ser inhibida por las benzodiazepinas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

No se recomienda

En combinación con **SOLFIDIN**[®], el alcohol puede modificar los efectos del fármaco, comprometer el éxito de la terapia o dar lugar a efectos secundarios impredecibles (ver Advertencias y Precauciones).

Tomar en cuenta

Fármacos de acción central: Se pueden producir efectos de intensificación de la sedación, la respiración y la hemodinamia cuando **SOLFIDIN**[®] se administra conjuntamente con cualquier depresor de acción central, por ejemplo, el alcohol y otros agentes anticonvulsivantes (antiepilépticos), anestésicos, hipnóticos, fármacos psicoactivos y algunos analgésicos, así como relajantes musculares y puede dar lugar a una potenciación mutua de los efectos de los medicamentos (ver Sobredosis).

En la terapia de combinación con medicamentos de acción central, la dosis de cada fármaco debe ser ajustada para alcanzar el efecto óptimo.

Fármacos antiepilépticos: Cuando **SOLFIDIN**[®] se utiliza en combinación con otros fármacos antiepilépticos, los efectos secundarios como sedación y apatía, y la toxicidad pueden ser más evidentes, sobre todo con hidantoínas o fenobarbital, y las combinaciones que los incluyen. Esto requiere un cuidado especial en el ajuste de dosis en las etapas iniciales del tratamiento. La combinación de **SOLFIDIN**[®] y valproato de sodio rara vez se ha asociado con el desarrollo de un estado epiléptico de ausencia. Aunque algunos pacientes toleran y se benefician de esta combinación de fármacos, este peligro potencial debe tenerse en cuenta cuando se considera su uso.

Los fármacos antiepilépticos fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y valproato pueden aumentar la eliminación de Clonazepam lo que disminuye las concentraciones plasmáticas de este último durante el tratamiento combinado.

Interacciones farmacocinéticas: Clonazepam por sí mismo no induce las enzimas responsables de su propio metabolismo.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tales como sertralina y fluoxetina no afectan a la farmacocinética de Clonazepam cuando se administran de forma concomitante.

Los inhibidores conocidos de las enzimas hepáticas, por ejemplo, cimetidina, han demostrado reducir la eliminación de benzodiazepinas y pueden potenciar su acción e inductores conocidos de las enzimas hepáticas, por ejemplo, rifampicina, pueden aumentar la eliminación de las benzodiazepinas.

En el tratamiento simultáneo con fenitoína o primidona, se ha observado ocasionalmente un cambio, por lo general un aumento, en la concentración sérica de estas dos sustancias.

Embarazo y Lactancia

Los estudios preclínicos en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver Datos de seguridad preclínica). De las evaluaciones epidemiológicas existe evidencia de que los fármacos anticonvulsivantes actúan como teratogénicos.

SOLFIDIN[®] tiene efectos farmacológicos dañinos sobre el embarazo y el feto/recién nacido.

La administración de dosis elevadas en el último trimestre del embarazo o durante el parto puede provocar irregularidades en los latidos del corazón del feto e hipotermia, hipotonía, depresión respiratoria leve y succión deficiente en el neonato. Los bebés nacidos de madres que tomaron benzodiazepinas crónicamente durante las últimas etapas del embarazo pueden haber desarrollado dependencia física y pueden encontrarse en riesgo de desarrollar




CLAUDIA BRUNO MAGNASCIO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



síntomas de abstinencia en el período posterior al parto. Por lo tanto, **SOLFIDIN®** no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Se ha encontrado que el principio activo de **SOLFIDIN®** pasa a la leche materna en pequeñas cantidades. Por lo tanto **SOLFIDIN®** no debe usarse en las madres que amamantan a menos que sea claramente necesario.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas

Como regla general, a los pacientes epilépticos no se les permite conducir. Aun cuando se controlen adecuadamente con **SOLFIDIN®**, hay que recordar que cualquier aumento en la dosis o la alteración en los tiempos de la dosis pueden modificar las reacciones de los pacientes, dependiendo de la susceptibilidad individual. Incluso si se toma según las indicaciones, el Clonazepam puede disminuir las reacciones a tal punto que la capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria se vea afectada. Este efecto se ve agravado por el consumo de alcohol. Manejar, operar maquinaria y otras actividades peligrosas por lo tanto deben evitarse por completo o por lo menos durante los primeros días de tratamiento. La decisión sobre esta cuestión recae en el médico del paciente y debe basarse en la respuesta del paciente al tratamiento y la dosificación involucrada.

REACCIONES ADVERSAS

Se han observado las siguientes:

Trastornos del Sistema Inmune

Se han informado reacciones alérgicas y muy pocos casos de anafilaxia producidos con las benzodiazepinas. En casos excepcionales puede ocurrir angioedema

Trastornos endocrinos

Se han informado casos aislados de desarrollo reversible de características sexuales secundarias prematuras en niños (pubertad precoz incompleta).

Trastornos Psiquiátricos y Reacciones Paradójicas

Se ha observado alteración de la concentración, inquietud, estado confusional, desorientación. Puede ocurrir depresión en pacientes tratados con **SOLFIDIN®**, pero también puede estar asociada con la enfermedad subyacente.

Se han observado las siguientes reacciones paradójicas: excitabilidad, irritabilidad, agresividad, agitación, nerviosismo, hostilidad, ansiedad, trastornos del sueño, pesadillas, sueños vívidos y trastornos psicóticos y puede precipitarse la activación de nuevos tipos de convulsiones. Si esto ocurre, el beneficio de continuar el fármaco debe ser sopesado contra los efectos adversos. Puede ser necesaria la adición al régimen de otro fármaco adecuado o, en algunos casos, puede ser conveniente interrumpir el tratamiento con **SOLFIDIN®**.

Trastornos del Sistema Nervioso

Somnolencia, lentitud de reacción, mareos, hipotonía muscular y ataxia. Estos efectos no deseados ocurren con relativa frecuencia y pueden desaparecer gradualmente en el curso del tratamiento o con la reducción de la dosis. Pueden evitarse parcialmente aumentando la dosis lentamente al principio del tratamiento.

Se ha observado cefalea en casos raros.

Particularmente en tratamiento de larga duración o de altas dosis, puede ocurrir trastornos reversibles tales como disartria, reducción de la coordinación de movimientos y trastorno de la marcha (ataxia) y nistagmus.

Puede ocurrir amnesia anterógrada con el uso de benzodiazepinas en dosis terapéuticas, aumentando el riesgo con dosis más altas. Los efectos amnésicos pueden estar asociados con comportamiento inapropiado.

Con ciertas formas de epilepsia, es posible un aumento en la frecuencia de las convulsiones durante el tratamiento a largo plazo.

Aunque **SOLFIDIN®** se ha dado sin problemas a los pacientes con porfiria, rara vez puede inducir convulsiones en estos pacientes.

Trastornos Oculares

Pueden ocurrir trastornos reversibles de la visión (diplopía), en particular, en tratamiento a largo plazo o a altas dosis.

MB


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



Trastornos Cardíacos

Se ha informado insuficiencia cardíaca incluyendo paro cardíaco

Trastornos del Sistema Respiratorio, Torácicos y Mediastínicos

Puede ocurrir depresión respiratoria, sobre todo en la administración intravenosa de Clonazepam. Este efecto puede agravarse por obstrucción pre-existente de las vías respiratorias o daño cerebral o si se han administrado otros medicamentos que deprimen la respiración. Como regla, este efecto puede evitarse mediante el ajuste cuidadoso de la dosis a las necesidades individuales.

En lactantes o niños pequeños puede ocurrir aumento de salivación o secreción bronquial (ver Advertencias y Precauciones).

Trastornos Gastrointestinales

Se han informado los siguientes efectos han sido reportados en casos raros: náuseas y síntomas epigástricos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los siguientes efectos pueden ocurrir en casos raros: urticaria, prurito, erupción cutánea, pérdida de cabello transitoria y cambios de pigmentación.

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo

Debilidad muscular: este efecto no deseado se produce con relativa frecuencia y suele ser transitoria y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o en la reducción de la dosis. Se puede prevenir parcialmente aumentando la dosis lentamente al principio del tratamiento.

Trastornos Renales y Urinarios

En casos raros puede producirse incontinencia urinaria.

Sistema Reproductor y Enfermedades de la Mama

En casos raros puede producirse disfunción eréctil o pérdida de la libido.

Trastornos Generales y del Lugar de Administración

Fatiga (cansancio, lasitud): este efecto no deseado se produce con relativa frecuencia y suele ser transitorio y generalmente desaparece espontáneamente en el curso del tratamiento o en la reducción de la dosis. Se puede prevenir parcialmente aumentando la dosis lentamente al principio del tratamiento.

Lesiones Traumáticas, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos

Se ha sido informado un riesgo mayor de caídas y fracturas en ancianos usuarios de benzodiazepinas.

Trastornos hematológicos

En casos raros, puede producirse disminución del recuento de plaquetas. Al igual que con otras benzodiazepinas, se han informado casos aislados de discrasias sanguíneas y pruebas anormales de la función hepática.

Dependencia

El uso de benzodiazepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psicológica a estos productos. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y duración del tratamiento, es también mayor en pacientes con antecedentes de alcohol y/o abuso de drogas.

Una vez que se desarrolla dependencia física, la interrupción brusca del tratamiento se acompaña de síntomas de abstinencia. Durante el tratamiento a largo plazo, pueden desarrollarse síntomas de abstinencia, especialmente con dosis altas o si la dosis diaria se reduce rápidamente o se interrumpe bruscamente. Los síntomas incluyen temblores, sudoración, agitación, trastornos del sueño y ansiedad, cefaleas, dolor muscular, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión, irritabilidad y convulsiones epilépticas que pueden estar asociados con la enfermedad subyacente. En casos graves pueden ocurrir los síntomas siguientes: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, el ruido y el contacto físico o alucinaciones. Dado que el riesgo de síntomas de abstinencia es mayor después de la interrupción brusca del tratamiento debe, por lo tanto, evitarse el retiro brusco del fármaco y el tratamiento - aunque sólo sea de corta duración - debe ser terminado reduciendo gradualmente la dosis diaria.




CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.



SOBREDOSIS

Al igual que con otras benzodiazepinas, la sobredosis no debe presentar problemas indebidos de manejo o amenaza para la vida. Se han recuperado pacientes de una sobredosis de más de 60 mg sin ningún tratamiento especial. Se presentará somnolencia grave con hipotonía muscular.

Síntomas:

Los síntomas de sobredosificación o intoxicación varían mucho de persona a persona, dependiendo de la edad, peso corporal y la respuesta individual. Las benzodiazepinas suelen causar somnolencia, ataxia, disartria y nistagmo. La sobredosis de **SOLFIDIN®** rara vez es mortal si el medicamento se toma solo, pero puede conducir a coma, arreflexia, apnea, hipotensión y depresión cardiorrespiratoria. El coma por lo general dura unas pocas horas, pero en los ancianos puede ser más prolongado y cíclico. Los efectos depresores respiratorios de las benzodiazepinas son más serios en pacientes con enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas.

Las benzodiazepinas potencian los efectos de otros depresores del sistema nervioso central, incluyendo el alcohol.

Tratamiento:

1. Mantener una vía aérea despejada y una ventilación adecuada si se indica.
2. El beneficio de la descontaminación gástrica es incierto. Considerar la posibilidad de uso de carbón activado (50 g para un adulto, 10-15g para un niño) en adultos o niños que han tomado más de 0,4 mg/kg en 1 hora, siempre que no tengan demasiado sueño.
3. El lavado gástrico no es necesario si estos fármacos se han tomado solos.
4. Los pacientes que a las 4 horas son asintomáticos es poco probable que desarrollen síntomas.
5. Medidas de apoyo según lo indicado por el estado clínico del paciente. En particular, los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático para los efectos cardiorrespiratorios o del sistema nervioso central.
6. Flumazenil, un antagonista de las benzodiazepinas, se encuentra disponible, pero rara vez debe emplearse. Tiene una vida media corta (alrededor de una hora). **El flumazenil no debe utilizarse en sobredosis mixta o como "prueba diagnóstica"** (ver la información de prescripción por separado).

Advertencia

El uso de flumazenil no se recomienda en pacientes epilépticos que han estado recibiendo tratamiento con benzodiazepinas durante un período prolongado. Aunque flumazenil ejerce un ligero efecto anticonvulsivante intrínseco, la supresión brusca del efecto protector de un agonista de benzodiazepinas puede dar lugar a convulsiones en pacientes epilépticos. Si se produce excitación, no deben utilizarse barbitúricos.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 25°C, en su envase original, proteger de la luz y la humedad.

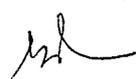
PRESENTACIONES

Solfidin® 0,25 mg: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos de disolución bucal rápida, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Solfidin® 1 mg: Envases conteniendo 10, 30, 50, 60, 500 y 1000 comprimidos de disolución bucal rápida, siendo las dos últimas presentaciones para Uso Hospitalario.

Comprimidos redondos, biconvexos, codificados con isotipo de identificación Bagó en una de sus caras.

M3


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.





MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 55.785

Elaborado por laboratorios **Bagó S.A.** – Calle 4, N° 1429, (B1904CIA), La Plata, Prov. de Buenos Aires; para **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536 - B1706EQL - Haedo, Buenos Aires.
Tel.: 0800 333 1247
Directora Técnica: Nélide De Benedetti– Farmacéutica.

Fecha de revisión:
Disposición ANMAT N°

13


CLAUDIA BRUNO MAGNASCO
APODERADA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.N. N°12261
AstraZeneca S.A.